
M15958



Edwin Clarke.

DES ORIGINES ET DES MODES
DE
TRANSMISSION DU CANCER

BIBLIOTHÈQUE GÉNÉRALE DE MÉDECINE

DES ORIGINES ET DES MODES

DE

TRANSMISSION DU CANCER

PAR

Par le Docteur Maurice CAZIN

Docteur ès sciences

Ancien Interne, Lauréat des Hôpitaux de Paris

Chef du Laboratoire de Clinique chirurgicale de l'Hôtel-Dieu



PARIS

SOCIÉTÉ D'ÉDITIONS SCIENTIFIQUES

PLACE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

4, Rue Antoine-Dubois, 4

1894

INTRODUCTION

Malgré les nombreux travaux qui, depuis quelques années, ont été consacrés à l'étude du cancer, on peut dire à l'heure actuelle que nous ne possédons aucune donnée rigoureusement définie sur la nature et les origines des tumeurs malignes. Nous ne saurions donc avoir la prétention de donner la solution d'une question qui soulève en ce moment tant de discussions, dans lesquelles les hypothèses viennent trop souvent combler les lacunes que laissent les constatations acquises.

Notre seul but est de présenter l'état actuel de la question, d'après les travaux les plus importants qui ont été publiés en France et à l'étranger, en y joignant le résumé des recherches poursuivies depuis quatre années en commun avec notre maître éminent, M. le Professeur Duplay, qui, après nous avoir fait l'honneur de nous associer à ses études sur les affections cancéreuses, nous a permis de grouper dans ce travail une partie des résultats obtenus.

Dans une première partie nous passerons en revue les principales théories qui ont été émises sur la nature et les origines des cancers, en insistant prin-

cipalement sur la *théorie parasitaire*, qui est surtout, à juste titre, l'objet des préoccupations actuelles.

Dans une seconde partie, consacrée à l'étude de *l'inoculabilité et de la contagion directe des cancers*, nous rappellerons les faits acquis antérieurement sur ce sujet, et nous donnerons ensuite un résumé des résultats expérimentaux obtenus par notre maître et nous, le détail de nos expériences devant constituer, sous forme d'annexes, la troisième partie de ce travail.

PREMIÈRE PARTIE

Les origines du cancer ; influences générales et causes locales ; la théorie parasitaire.

Si nous nous proposions d'étudier tour à tour les différents facteurs que les auteurs classiques ont dû faire entrer dans le cadre de l'étiologie du cancer, il nous faudrait, pour ce qui est de l'*hérédité*, par exemple, répéter, sans rien y ajouter, ce que l'observation clinique a démontré depuis longtemps, ou d'autre part, pour ce qui a trait à diverses influences générales (alimentation, climat, races, etc.), qu'on a pu invoquer comme prédisposant à l'éclosion des néoplasmes, nous devrions nous engager, en raison de notre ignorance complète à cet égard, dans une voie purement hypothétique qui nous ferait sortir entièrement du domaine des faits.

Rôle de l'hérédité. — En ce qui concerne l'hérédité, qui a été, de tout temps, considérée comme exerçant une influence des plus indiscutables sur le développement des néoplasmes, nous nous bornerons à constater la tendance manifeste que l'on a aujourd'hui à ne lui attacher qu'une importance relativement minime dans l'étiologie du cancer. C'est ainsi que M. Guelliot, dans un intéressant travail

consacré à la question de la contagion du cancer (1), pense que l'hérédité ne peut être invoquée que dans 10 à 15 p. 100 des observations, au maximum. H. Snow, sur 1075 cancéreux, n'a rencontré des antécédents que dans 15,7 p. 100 des cas, et, d'autre part, en prenant 78 personnes bien portantes, il a trouvé 17 à 19 d'entre elles ayant au moins un cancéreux dans leur famille. M. Fabre, dans une thèse récente (2) admet que l'hérédité existe seulement dans 1/7 des cas, et enfin M. Fiessinger, dans un mémoire basé sur de nombreuses observations personnelles (3), considère cette proportion comme supérieure à la vérité.

Il n'est guère possible d'établir par des chiffres indiscutables la part de l'hérédité dans le développement des tumeurs, attendu que beaucoup d'observations, dans lesquelles on constate l'absence d'antécédents héréditaires, peuvent n'être muettes à ce sujet qu'en raison de l'insuffisance des renseignements recueillis.

On peut dire, en effet, que, malgré l'impossibilité dans laquelle on se trouve fréquemment de relever chez les cancéreux la moindre tare héréditaire, il n'en est pas moins certain que, d'autre part, il est d'une observation courante de voir, dans des générations successives, l'hérédité cancéreuse se manifester de la façon la plus nette, témoignant, sinon d'une vulnérabilité héréditaire de tel ou tel organe, tout au moins d'une prédisposition générale aux néoplasmes malins.

L'hérédité ne nous donne, d'ailleurs, aucun éclaircissement sur la nature des cancers, et particulièrement au

(1) Guelliot. *Gaz. des hôpitaux*, 1892, p. 1209.
(2) Fabre. *De la contagion du cancer*. Th. de Lyon, juillet 1892.
(3) Fiessinger. *Pathogénie du cancer*. Revue de Médecine, 1893, p. 17.

point de vue de la théorie parasitaire, dont nous allons parler bientôt, car on peut voir simplement dans la transmission héréditaire une hérédité de terrain, sans qu'il soit nécessaire d'admettre une transmission directe de germes pathogènes, de la mère au fœtus, malgré les très rares observations de cancers congénitaux que nous possédons actuellement.

Rôle de l'Alimentation. — L'alimentation a été considérée comme pouvant avoir une influence sur la production des cancers, soit en créant un terrain spécialement prédisposé, soit en servant de véhicule à l'agent infectieux dont on soupçonne l'existence.

Les vétérinaires, et notamment M. Leblanc, dont on connaît les importants travaux sur la pathologie comparée du cancer, ont remarqué que, parmi les animaux, les carnivores semblaient beaucoup plus aptes que les autres à devenir cancéreux, et, d'autre part, quelques auteurs pensent avoir relevé chez l'homme des observations qui concordent avec cette manière de voir. C'est ainsi que M. Verneuil, au Congrès de chirurgie de 1889, rappelait que, d'après les documents recueillis à ce propos par M. Reclus, les populations exclusivement végétariennes restaient presque entièrement indemnes au point de vue des affections cancéreuses. On a même fait, sans résultat, des expériences à ce sujet, et M. Regnault, par exemple, a pensé à soumettre des herbivores à une alimentation animale, en nourrissant des moutons avec du sang desséché.

Rappelons enfin que, tout récemment, MM. les professeurs Verneuil et Roux ont attaché une certaine importance à l'influence nocive de la viande de porc dans l'étiologie du

cancer (1) ; M. Fiessinger (2), qui a dirigé son attention sur ce point, n'a pu relever aucun fait probant à l'appui de cette manière de voir et n'a observé aucun rapport entre la consommation de la viande de porc et la fréquence du cancer.

Dans un travail également récent, où il insistait sur la fréquence du cancer dans quelques communes normandes, M. Arnaudet (de Cormeilles) a incriminé l'eau et surtout le cidre comme servant de véhicule aux agents vecteurs du cancer.

M. Brunon (de Rouen) a eu l'idée de faire sur cette question une enquête auprès de ses confrères normands ; les uns ont déclaré qu'ils croyaient à l'influence de l'eau et à celle du cidre, mais sans fournir d'arguments à l'appui de leur opinion ; les autres ont, au contraire, repoussé cette idée, en faisant remarquer que le cidre est presque partout fabriqué, en Normandie, avec de l'eau de mare souvent mêlée d'eau de fumier, et que tout le monde en boit, sans que, cependant, le cancer soit plus fréquent qu'ailleurs (3).

Rôle de l'inflammation. — Parmi les causes locales incriminées par les auteurs comme pouvant avoir une importance plus ou moins grande, l'*inflammation* est notée dans un grand nombre d'observations ; c'est ainsi que Sprenger a pu, sur 30 p. 100 des malades atteintes de cancers du sein, retrouver des mammites dans leurs antécédents.

La plupart des auteurs classiques admettent la possibilité de la transformation de certaines lésions inflammatoires chroniques en néoplasmes malins.

(1) *Gazette hebdomadaire*, juin 1893.
(2) Étiologie du cancer, *Revue de médecine*, 1893, p. 707.
(3) *Semaine médicale*, 1892, Annexes, p. CCXLVI.

En réalité, il est difficile de se rendre compte en clinique de l'instant où une lésion, considérée jusqu'alors comme bénigne, cesse de l'être et mérite alors d'être rangée dans le groupe des lésions cancéreuses, et, comme, d'autre part, l'anatomie pathologique ne nous a pas montré d'une façon suffisamment nette le processus suivant lequel se font ces transformations, on ne sait pas actuellement quelle part peut prendre l'inflammation dans la production du cancer.

Nous avons nous-même cherché à déterminer expérimentalement ce que peut faire l'inflammation entretenue par une irritation mécanique fréquemment renouvelée, ou par certains produits, comme la suie et le goudron, qu'on a souvent accusés précisément de donner chez l'homme des inflammations capables de se transformer ensuite en lésions cancéreuses. Notre expérience, à ce point de vue, ne repose pas sur des faits suffisamment nombreux pour que nous puissions déjà nous croire autorisés à en tirer une conclusion. Aussi nous contenterons-nous de mentionner une expérience dans laquelle nous avons, sans aucun résultat, entretenu pendant cinq mois une inflammation chronique chez le chien, en combinant l'action d'un grattage à la curette à l'application de suie sur des surfaces épithéliales fréquemment avivées. (Voir expérience LXXIII).

On sait que l'on admet généralement que l'irritation produite par la suie peut amener la formation d'un cancer, et M. Spencer (1) a démontré récemment la présence de granulations de suie dans les cellules de l'épithélioma des ramoneurs; dans l'expérience à laquelle nous venons de faire allusion, il nous a été facile, sur des coupes de

(1) Spencer. *Société de médecine de Londres*, 1890.

végétations inflammatoires obtenues expérimentalement, de retrouver, à une assez grande distance de la surface libre de ces végétations, des granulations de suie contenues à l'intérieur de leucocytes; mais en aucun point nous n'avons pu constater la formation de bourgeons épithéliaux, ni même la moindre prolifération du revêtement épithélial de la surface traumatisée et chroniquement enflammée.

Influence des traumatismes. — Au sujet de l'influence des traumatismes, si souvent invoquée dans les observations de tumeurs malignes, nous avons, à plusieurs reprises, cherché expérimentalement à favoriser le développement de greffes cancéreuses dans des tissus épithéliaux en soumettant ces tissus à des traumatismes plus ou moins violents, sans que le résultat ait été appréciable (voir expériences xxxii, xlvii, etc.). Dans d'autres expériences, nous avons simplement traumatisé à plusieurs reprises, chez le chien, des organes glandulaires, sans obtenir autre chose que des tuméfactions passagères. La durée de ces expériences, qui, dans un seul cas, a dépassé quatorze mois est en réalité trop courte pour que nous soyons en droit, malgré l'absence des plus minimes lésions, constatée au microscope, d'en conclure que le traumatisme puisse être rayé de la liste des causes participant au développement des tumeurs malignes, alors qu'on doit au contraire chercher à préciser ce rôle du traumatisme, notamment dans ces cas d'épithéliomas traumatiques par greffe dermique, dont M. Christiani a rapporté des exemples dans la Revue de chirurgie.

D'ailleurs tous les facteurs que nous venons d'invoquer ne peuvent avoir qu'une influence en quelque sorte prédisposante et non pas déterminante, et tout l'intérêt actuel

de la question de l'étiologie des cancers réside dans la recherche de la cause déterminante, qui seule peut expliquer leur apparition le plus souvent tout à fait spontanée en apparence.

La théorie ancienne, considérant les cancers comme le résultat d'une simple aberration histologique, théorie si nettement précisée par Cohnheim, est aujourd'hui bien délaissée, et, dans les travaux récents, la plupart des auteurs, sans même répondre aux arguments que l'anatomie pathologique leur oppose, réservent toutes leurs préférences pour la théorie nouvelle, la théorie parasitaire, sur laquelle nous allons maintenant nous arrêter longuement.

Théorie parasitaire. — Il serait oiseux d'énumérer les considérations multiples que l'on a tirées des faits cliniques et anatomo-pathologiques, pour rendre vraisemblable l'hypothèse de la nature parasitaire du cancer, avant qu'on ait tenté d'en donner expérimentalement une démonstration rigoureuse; ces considérations ont été, d'ailleurs, particulièrement bien exposées dans un mémoire publié en 1885 par M. Ledoux-Lebard, dans les Archives générales de médecine, ainsi que dans des travaux antérieurs, parmi lesquels nous rappellerons ceux de Nedopil, Butlin, Harrison, Cripps, etc.

Théorie microbienne. — En présence des résultats fournis par la bactériologie dans l'étude des problèmes les plus complexes de la pathologie générale, l'idée de soumettre au contrôle de la bactériologie l'hypothèse de la nature infectieuse des cancers devait tenter bien des expérimentateurs, et, de 1887 à 1890, on vit, en effet, paraître successivement les travaux de Rappin, Scheuerlen, Schill, Domingos Freire, Perrin et Barnabei Sanarelli, Francke, Koubassoff, qui, chacun

de leur côté, croyaient avoir découvert le microbe du cancer. Domingos Freire, en particulier, n'avait pas seulement obtenu des cultures d'un microbe du cancer et produit chez le cobaye du cancer encéphaloïde par l'inoculation de ces cultures ; il était parvenu à conférer aux animaux l'immunité contre le virus cancéreux, à l'aide d'un virus atténué par le passage au travers d'organismes d'oiseaux !

D'autres expérimentateurs, il est vrai, n'obtenaient pas les mêmes succès, et, parmi ceux qui, cherchant à isoler des microbes dans les tumeurs malignes, n'ont eu que des résultats négatifs, nous devons surtout citer Ballance et Shattock, Pfeiffer, qui s'attache à montrer que le bacille décrit par Scheuerlen n'est qu'un saprophyte vulgaire; Baumgarten, qui considère ce même microbe comme n'étant autre qu'un bacille de la pomme de terre ; Senger, qui, avec des cultures préparées par Scheuerlen, n'a jamais rien obtenu chez les animaux.

Nous avons nous-mêmes eu souvent l'occasion de faire, en nous entourant de toutes les précautions possibles, des prises au centre de tumeurs fraîchement enlevées et non ulcérées et jamais nous n'avons obtenu la moindre culture après ensemencement sur bouillon, sur gélose, ou sur gélatine.

Dans quelques cas, au contraire, où il s'agissait de néoplasmes, soit ulcérés, soit enlevés depuis quelques heures ou encore recueillis après la mort, nous avons pu constater le développement de cultures, dont les inoculations aux animaux n'ont d'ailleurs jamais rien produit. Nepveu (1), en signalant en 1872 des microbes dans des tumeurs étudiées par lui, avait d'ailleurs déjà considéré leur rôle comme secondaire et nullement pathogène.

(1) Castueil. Th. de Paris, 1894.

La théorie bactérienne est actuellement jugée et tout le monde est d'accord aujourd'hui pour ne considérer la présence de bactéries dans les tumeurs malignes que comme le résultat d'une infection secondaire ou d'une erreur de technique.

Théorie psorospermique. — Jusque dans ces dernières années, à part quelques faits rares, on n'avait guère parlé de sporozoaires en pathologie humaine.

La première observation de coccidies chez l'homme remonte à 1858 (1). Il s'agissait d'un homme mort de péritonite dans le service de Gubler, après être entré à l'hôpital Beaujon pour des troubles digestifs et une chloro-anémie profonde. A l'autopsie on trouva dans le foie un certain nombre de tumeurs, dont le volume variait de celui d'une noix à celui d'un œuf ; une seule d'entre elles atteignait des dimensions beaucoup plus considérables et présentait un diamètre de 12 à 15 centimètres environ. La plupart de ces tumeurs étaient constituées par une substance caséeuse ou même franchement liquide, dans laquelle on rencontrait une grande quantité de corpuscules que Gubler considéra comme des œufs de distome et qui, d'après tous les auteurs qui rapportent cette observation, devaient être des coccidies.

Dans une observation analogue, Virchow (2) trouva, en 1860, à la surface du foie d'une vieille femme, une sorte de tumeur constituée dans sa partie centrale par une masse caséeuse qui renfermait un grand nombre de petits kystes ovales, contenant souvent des corpuscules arron-

(1) Gubler, *Mém. de la Soc. de Biol.*, 1858, et *Gaz. méd. de Paris*, 1858, p. 657.

(2) R. Virchow. *Helminthologische Notizen* et *Zur Kenntniss der Wurmknoten*, XVIII, p. 523, 1860.

dis ; il s'agissait certainement de parasites, que Virchow regarda comme des œufs de pentastome, tandis que la plupart des auteurs leur ont donné une autre interprétation et les ont considérés comme des coccidies enkystées dont le contenu était formé, pour beaucoup d'entre elles, par des spores en voie de développement. On cite enfin un cas de Dressler (de Prague), et, d'après Leuckart, deux autres cas, où des coccidies ont été rencontrées dans le foie de l'homme.

En dehors de ces observations, il n'avait donc pas été question de sporozoaires en pathologie humaine jusque dans ces derniers temps. Depuis quelques années, au contraire, les travaux relatifs aux protozoaires parasites de l'homme se sont multipliés considérablement, et un assez grand nombre des formes qui ont été décrites ont été rangées parmi les sporozoaires, et principalement parmi les coccidies.

En 1884, MM. Pitres et Künstler (1) ont publié l'observation d'un homme atteint depuis deux ans d'une pleurésie avec épanchement purulent, dans lequel ils ont rencontré des spores renfermant de 10 à 20 corpuscules falciformes ; ces auteurs ont considéré ces productions comme des sporozoaires, très voisins des coccidies, et les planches qui accompagnent leur description ne laissent aucun doute sur la nature de ces parasites.

Deichler (2), dès 1886, a signalé dans la coqueluche des formations qui existent dans le mucus des voies aériennes et qu'il a considérées successivement comme

(1) Pitres et Künstler. Sur une psorospermie trouvée dans une humeur pleurétique. (*Journal de Micrographie*, 1884).

(2) Deichler. Ueber parasitäre Protozoen in Keuchhustenauswurf (*Zeitsch. f. wissensch. Zool.* t. 43, 1re partie, 1886).

des sporozoaires, puis comme des infusoires ciliés ; mais il n'a pas apporté, dans son texte et dans ses dessins, de preuves suffisantes à l'appui de ses assertions et, d'autre part, il ne paraît pas s'être mis suffisamment en garde contre les erreurs d'interprétation auxquelles peut conduire l'observation des leucocytes et des cellules ciliées dégénérées, notamment dans les différentes phases que présente la dégénérescence muqueuse des cellules des voies aériennes.

Plusieurs auteurs ont signalé des coccidies dans l'épithélium intestinal de l'homme ; Eimer, notamment, en examinant les préparations de l'institut anatomo-pathologique de l'Université de Berlin, a retrouvé un certain nombre de fois des coccidies, aussi bien dans la muqueuse que dans le contenu de l'intestin, et il pense que ces parasites sont beaucoup plus fréquents chez l'homme qu'on ne l'a cru jusqu'ici.

Podwyssozki (1) a décrit dans le foie des coccidies disséminées dans le tissu hépatique, et il considère ce fait comme n'étant pas extrêmement rare, ayant pu retrouver quatre cas de ce genre dans sa collection de foies pathologiques. Il en résulterait, d'après lui, que les coccidies jouent un rôle important dans la production de certaines cirrhoses du foie, par la destruction des cellules hépatiques dans lesquelles vivent les parasites, et par l'irritation exercée sur le tissu conjonctif interlobulaire et intralobulaire.

Il est difficile d'admettre sans contrôle l'existence de ce *Karyophagus hominis*, dont le premier stade de développement, d'après Podwyssozki, apparait comme une vésicule homogène à l'intérieur des cellules hépatiques, et

(1) Podwyssozki. Ueber die Bedeutung der Coccidien in der Pathol. des Leber des Menschen (*Centr. f. Bakt.*, 1889, T. VI, p. 41).

se montre tellement semblable à la dégénérescence vacuolaire de la substance nucléaire, qu'il est souvent impossible de distinguer le parasite d'une vacuole ; les stades ultérieurs se caractériseraient, au contraire, par l'existence d'une membrane à double contour et d'une ou plusieurs spores sphériques à l'intérieur des parasites.

Des coccidies ont été signalées dans l'uretère de l'homme. M. Bland Sutton, notamment, a présenté à la Société pathologique de Londres une pièce provenant du Musée de Middlesex Hospital et désignée au catalogue sous le nom de kyste muqueux de l'uretère ; dans cette pièce on trouvait, immédiatement sous la muqueuse, des kystes renfermant des coccidies tout à fait semblables à celles du foie du lapin (1).

C'est Neisser qui paraît surtout avoir contribué à répandre l'idée de considérer comme des parasites intra-cellulaires du groupe des coccidies un certain nombre de formations diverses que la plupart des anatomo-pathologistes avaient rencontrées plus ou moins souvent dans les coupes de tissus néoplasiques, sans leur attacher une signification précise.

Neisser, en effet, a publié en 1888 un travail important dans lequel il considère les cellules globuleuses de l'acné varioliforme comme des cellules épithéliales remplies de parasites appartenant au groupe des coccidies ; sur les préparations fraîches, on peut observer, d'après lui, à l'intérieur des cellules, de très petits corpuscules qu'il considère comme des spores, et qui sont très difficiles à distinguer après durcissement du tissu, soit dans l'acide chromique, soit dans l'alcool. Neisser décrit même des stades plus déve-

(1) Maurice Cazin. Les Sporozoaires, *Semaine médicale*, 1891, p. 355.

loppés de ces spores, qui sont constituées par des figures ovales, effilées à leurs deux extrémités et pourvues d'un noyau central, et il arrive à conclure en faveur de la nature parasitaire et contagieuse de l'affection, confirmée par les faits cliniques, en s'appuyant seulement sur les résultats de ses recherches microscopiques, les cultures et les inoculations ne lui ayant donné que des résultats négatifs. Déjà Klebs, en 1868, et Bollinger, en 1879, considérant les corpuscules du molluscum contagiosum comme des parasites, les avaient rangés dans le groupe des grégarines.

Le travail de Neisser a soulevé de nombreuses objections, et dès 1890, MM. Török et Tommasoli (1), après avoir cherché à vérifier les assertions de Neisser, ont nié complètement la nature parasitaire des corpuscules du molluscum.

Piffard (2) a publié sur le même sujet un mémoire dans lequel il considère les corpuscules du molluscum contagiosum, non pas comme des parasites, mais comme des cellules dégénérées, reprenant ainsi l'opinion exprimée par MM. Cornil et Ranvier (3).

D'autres auteurs sont également venus contredire l'opinion de Neisser, mais déjà les publications de cet observateur avaient fait naître, au sujet des cancers épithéliaux, des recherches nouvelles ayant pour but de chercher, dans la voie nouvelle qu'il venait d'ouvrir, une démonstration de la théorie parasitaire du cancer, et l'hypothèse psorospermique pouvait alors paraître fort

(1) Török et Tommasoli. Ueber das Wesen des Epithelioma contagiosum, *Monatshefte f. prakt. Dermat*, t. X, n° 4, 1890.

(2) Piffard. Psorospermosis. (*Journ. of cut and Genito-urin. Diseases*, janv. 1891).

(3) Cornil et Ranvier. Histol. pathol., t. II, p. 828.

séduisante, étant donnés les faits déjà connus, chez les animaux, sur l'action pathogène des sporozoaires, et notamment les faits signalés par MM. Arloing et Tripier (1), Silvestrini et Rivolta (2), qui avaient réussi à reproduire expérimentalement, chez la poule, des lésions infectieuses d'origine manifestement psorospermique.

Pfeiffer (3) est le premier, autant que nous avons pu en juger par nos recherches bibliographiques, qui ait décrit des sporozoaires dans un cancer épithélial. En 1888, l'année même où paraissait le travail de Neisser, Pfeiffer signalait en effet, dans un cas de carcinome généralisé, des éléments qu'il rapprochait des microsporidies décrites par Pasteur dans la maladie des vers à soie.

En 1889, M. Darier (4) décrivait à son tour une forme spéciale d'affection cutanée à laquelle il donnait le nom de *psorospermose folliculaire végétante*, et dans laquelle il signalait, au niveau des points de l'épiderme atteints, des coccidies analogues à celles du foie du lapin. L'auteur, n'ayant pas observé de formes de multiplication dans ses préparations, admet que les parasites de l'affection décrite par lui n'accomplissent chez leur hôte que les premiers stades de leur développement ; d'ailleurs, en cultivant ces éléments sur du sable humide, on peut, d'après lui, voir des stades d'évolution plus avancés et obtenir le développe-

(1) Arloing et Tripier. Lésions organiques de nature parasitaire chez le poulet ; transmission par la voie digestive à des animaux de même espèce, *Ass. franç. pour l'avanc. des sciences*, 1873, t. II, p. 810.

(2) Silvestrini et Rivolta. *Giorn. di anat., fisiol. e patol. dei animali.* Pisa, 1873.

(3) Pfeiffer, *Zeitschr. f. Hygiene*, 1888, III, 3.

(4) Darier. Sur une forme de psorospermose cutanée, diagnostiquée acné cornée ou acné sébacée concrète. (*Semaine médicale*, 1889, p. 101) — Sur la psorospermose folliculaire végétante (2e note), *Ibid*, p. 125, et *Ann. de Dermat, et de syphil.*, 1889, n° 7, p. 597.

ment de kystes contenant un très grand nombre de corpuscules qui sont vraisemblablement des spores.

Vers la même époque, MM. Malassez et Albarran (1) publiaient deux observations d'épithélioma de la mâchoire, dans lesquelles ils avaient pu constater la présence d'éléments arrondis ou un peu ovalaires, souvent enkystés, situés fréquemment au centre de globes épidermiques, et présentant une grande analogie avec les coccidies du foie du lapin et avec celles qui venaient d'être signalées par M. Darier dans la psorospermose folliculaire végétante.

Bientôt M. Darier (2) apportait lui-même une nouvelle contribution à l'étude des psorospermoses humaines, en décrivant des coccidies dans la maladie de Paget.

La même année, Thoma (3) signalait dans des carcinomes de l'intestin, de l'estomac et de la mamelle, des figures particulières qu'il avait observées dans les noyaux des cellules épithéliales et qu'il était disposé à considérer comme des coccidies.

En 1890, Nils Sjöbring (4) décrivait dans six cas de cancer du sein, dans un cancer du foie et dans un cancer de la prostate, des parasites qu'il rangeait parmi les coccidies, ou plutôt parmi les microsporidies, dont on n'avait pas encore signalé l'existence chez l'homme ni chez les mammifères. Cet auteur a décrit et figuré toute une série de stades d'évolution des éléments considérés par lui comme parasitaires, y compris des formes de sporulation; mais dans aucune de ces productions il n'a pu observer

(1) Albarran. Sur des tumeurs épithéliales contenant des coccidies. (*Semaine médicale*, 1889, p. 117).

(2) Darier. Maladie de Paget. (*Semaine médicale*, 1889, p. 125 et 331).

(3) Thoma. Ueber eigenartige parasitäre Organisme bei den Epithelzellen des Carcinome (*Fortsch. d. med.*, 1889, n° 117, p. 41).

(4) Nils Sjöbring. Ein parasitärer protozoartiger Organismus in Carcinomen. (*Ibid.*, 1890, p. 529, avec 1 pl.)

de noyau, et c'est précisément l'absence de ce noyau qui lui a fait choisir les microsporidies, plutôt que les coccidies, pour y ranger ces éléments.

Enfin, dans une période de temps plus récente, il nous faut citer les travaux de M. Soudakewitch, auxquels M. Metschnikoff est venu donner l'appui de sa haute autorité, et ceux de MM. Podwyssozki et Sawtschenko, Foa, Ruffer, Walker et Plimmer, Adamkiewicz, Korotneff, qui ont successivement décrit des sporozoaires dans les cancers épithéliaux.

Nous ne pouvons encore apprécier les résultats intéressants obtenus par MM. Ruffer et Plimmer, n'ayant pas employé les méthodes de technique préconisées par ces observateurs. En ce qui concerne les travaux antérieurs, il nous serait difficile de suivre chaque auteur dans la description des éléments de toute sorte qui ont été considérés comme des parasites du cancer. Il existe, en effet, le plus grand désaccord entre les descriptions données par les différents observateurs que nous venons de citer, et la diversité des modes de préparation employés dans ces recherches, la dissemblance absolue que l'on constate souvent entre les éléments dessinés par l'un ou par l'autre, l'impossibilité dans laquelle on se trouve de les comparer entre eux, ne permettent pas actuellement de porter un jugement impartial et définitif sur la valeur de ces constatations, si nous laissons de côté quelques travaux dans lesquels on a pu facilement reconnaître les erreurs commises par leurs auteurs.

On peut seulement affirmer que la plupart des nombreux travaux ayant pour but de démontrer l'origine psorospermique des cancers n'ont en aucune façon réussi à entraîner la conviction générale, et les choses pourront

même en rester là, tant qu'une démonstration expérimentale, jusqu'ici tentée sans succès, n'aura pas donné la preuve scientifique de la nature parasitaire des éléments au sujet desquels on a jusqu'à présent beaucoup discuté sans aboutir à une solution évidente.

C'est qu'en effet, en opposition avec les assertions des défenseurs de la théorie psorospermique du cancer, il existe toute une série de travaux dans lesquels des observateurs des plus habiles, parmi lesquels il nous suffira de citer MM. Cornil, Schütz, Ribbert, Fabre-Domergue, ont soigneusement étudié les formations décrites comme parasitaires et les ont considérées soit comme des éléments du tissu épithélial à évolution spéciale, soit, dans d'autres cas, comme des transformations des globules rouges ou des leucocytes, soit encore comme des formes irrégulières de divisions indirectes des cellules épithéliomateuses.

M. Borrel (1) (de Montpellier) a été l'un des premiers à s'élever contre l'interprétation parasitaire donnée à certaines figures que l'on rencontre dans les épithéliomes, et qu'il a décrites comme étant soit des éléments en voie de dégénérescence, soit des éléments du tissu épithélial à évolution spéciale.

Schütz (2), qui a étudié les modifications cellulaires que l'on rencontre dans le carcinome, insiste sur ce fait que certaines formes amœboïdes, signalées notamment par Nils Sjöbring, se comportent vis-à-vis des colorants comme des globules rouges du sang, et, sans affirmer cependant que les formes décrites comme parasitaires soient le résultat

(1) Borrel. Sur la signification des figures décrites comme coccidies dans les épithéliomes. (*Arch. de méd., expérim.*, 1890, et *Semaine Médicale*, 1890, p. 476).

(2) Schütz. Ueber die Protozoen und Coccidienartigen Mikroorganismen in Krebszellen. (*Münch, med. Wochensch.*, 1890, n° 35).

de modifications des hématies, il rappelle que, d'après les observations de Klebs et les siennes, il n'est pas rare de voir, dans le carcinome, les globules rouges sortir des vaisseaux, pénétrer dans les cellules et donner ainsi lieu à des productions d'aspect varié.

M. Cornil (1) a spécialement étudié les différentes formes irrégulières de divisions indirectes des cellules, que l'on peut observer dans les épithéliomes, et il a en particulier dessiné et décrit minutieusement certaines figures, de façon à mettre en garde les observateurs contre les fausses interprétations auxquelles on peut être conduit en les regardant comme des parasites.

M. Fabre-Domergue (2) a repris, de son côté, l'étude des formations décrites par MM. Malassez et Albarran, et il est arrivé à des conclusions analogues à celles de M. Borrel, considérant ces productions comme des modifications des cellules épithéliales. Les conclusions de M. Fabre-Domergue ont une valeur très grande, étant donnée la compétence toute spéciale que lui ont donnée ses travaux sur les organismes inférieurs.

Enfin M. Pilliet (3) a signalé chez le fœtus, dans le thymus et dans le gland, des cellules en dégénérescence qui rappellent, par leurs caractères morphologiques, les figures qu'on a assimilées aux coccidies dans les épithéliomes.

Dans des recherches que nous avons eu l'honneur de faire en collaboration avec notre maître M. le Professeur

(1) Cornil. Mode de multiplication des noyaux et des cellules dans l'épithéliome (*Journ. de l'Anat. et de la Physiol.*, 1891, p. 97.)

(2) Fabre-Domergue. Note sur la signification des coccidies que l'on rencontre dans les néoplasmes (*Semaine médicale*, 1891, p. 150).

(3) Pilliet. Sur quelques formes de dégénérescence épithéliale rappelant les coccidies. (*Trib. méd.*, 1891, p. 360.)

Duplay (1), nous nous sommes attachés, pendant près de deux ans, à l'étude des éléments d'apparence parasitaire qu'on rencontre dans le cancer, et nous avons dirigé dans ce sens l'examen d'une soixantaine de cancers épithéliaux.

Dans tous ces néoplasmes, nous avons pu très souvent, M. Duplay et moi, observer toute une série de figures qui correspondent à la plupart des formes parasitaires décrites dans le cancer, et qui, en effet, peuvent faire songer aux coccidies, pendant les stades qui précèdent la période de reproduction. Mais en aucun cas il ne nous a été possible de distinguer des formations qui pussent être regardées comme correspondant à une période de reproduction, et il nous a paru que cela ne pouvait être que dans certaines formes irrégulières de division indirecte des cellules ou encore dans certains modes de dégénérescence cellulaire qu'il fallait chercher les figures qui ont pu être considérées comme représentant des stades de reproduction par les observateurs qui, comme Nils Sjöbring, ont décrit dans le cancer des kystes sporifères.

C'est dans l'épithélioma pavimenteux lobulé à globes épidermiques que l'on peut observer, de la façon la plus nette et en grande abondance, certains des corps qui ont été décrits comme des coccidies. Nous avons eu l'occasion d'examiner une trentaine de néoplasmes de cette variété, provenant des lèvres, de la langue, de l'œsophage, de la peau, etc., et les éléments qui, dans la plupart de ces tumeurs, ont attiré notre attention par leur ressemblance complète avec les coccidies des épithéliomas, nous ont paru n'être que le résultat d'une évolution cellulaire

(1) S. Duplay et M. Cazin. Recherches sur la nature parasitaire du Cancer (*Transactions of the Sebenth international Congress of Hygiene and Demography*. Vol. II, p. 81, London 1891).

spéciale en rapport avec la formation des globes épidermiques, suivant l'opinion émise par M. Fabre-Domergue.

Ces éléments, bien qu'on puisse les rencontrer plus ou moins épars au milieu des cellules épithéliales, occupent généralement le centre des globes épidermiques et sont particulièrement faciles à étudier, lorsque ceux-ci n'ont pas subi une évolution trop avancée. Le plus souvent, on observe, formant le centre d'un globe épidermique au début de sa formation, une cellule épithéliale notablement modifiée, généralement plus volumineuse que les cellules voisines et présentant une forme arrondie ou ovalaire, avec une membrane d'enveloppe plus ou moins épaissie, qui offre souvent une striation rayonnée et qui est limitée vers l'extérieur par un contour fortement réfringent ; le contenu protoplasmique a subi des altérations appréciables, qui se traduisent notamment par une coloration jaunâtre sous l'influence du picrocarmin et par une rétraction plus ou moins accentuée, qui, dans un assez grand nombre de figures, aboutit à la formation d'une sorte de vacuole, au milieu de laquelle on aperçoit alors le contenu protoplasmique et le noyau de la cellule profondément altérés. Quelquefois, au lieu d'une seule masse protoplasmique, on trouve à l'intérieur de la cellule deux masses protoplasmiques, pourvues chacune d'une masse nucléaire mal délimitée, et l'on a, dans ce cas, l'apparence de deux parasites contenus dans un kyste. Ajoutons que les cellules épithéliales qui entourent la cellule centrale sont, en quelque sorte, moulées sur cette cellule, en s'imbriquant les unes sur les autres, de façon à constituer le globe épidermique. Mais entre la cellule centrale et les cellules épithéliales voisines, il n'est pas rare d'observer, dans les globes en voie de formation, quelques

leucocytes interposés entre ces cellules, et il peut arriver qu'un de ces éléments se montre, de face ou de profil, appliqué contre la cellule centrale d'une façon si intime qu'il paraît se confondre avec elle et que l'on pourrait, si l'on n'y prenait garde, croire à l'existence d'un noyau appartenant à la cellule centrale et rejeté à la périphérie, ce qui permettrait d'adopter pour des figures de ce genre la conception d'éléments parasitaires vivant à l'intérieur des cellules épithéliales.

Nous ne pensons pas, d'ailleurs, que les formations que nous venons de décrire aient pu, seules, donner naissance aux interprétations favorables à la théorie psorospermique des cancers épithéliaux. Dans toutes les tumeurs, épithéliomateuses et carcinomateuses, que nous avons étudiées, nous avons rencontré un grand nombre de figures irrégulières de divisions indirectes des cellules épithéliales, qui nous ont notamment présenté les plus grandes ressemblances avec quelques-unes des productions représentées par les dessins de Nils Söjbring comme correspondant à différents stades de l'évolution des parasites qu'il a décrits dans le carcinome. Mais nous n'insisterons pas sur les faits que nous avons pu relever dans la structure des cellules et des noyaux en division irrégulière, M. Cornil, dans le mémoire que nous avons cité plus haut, ayant décrit et figuré dans tous leurs détails ces formes cellulaires qu'on est exposé à prendre pour des coccidies.

En résumé, dans l'ensemble des observations que nous avons pu faire, M. Duplay et moi, sur un nombre relativement important de cancers épithéliaux, nous avons rencontré très souvent des figures variées qui pouvaient donner l'apparence de parasites intra-cellulaires à l'état amœboïde ; mais, étant donnée l'absence complète de formes de

reproduction absolument indiscutables, nous ne nous sommes trouvés, en aucun cas, autorisés à ranger d'emblée ces productions parmi les coccidies, ni même à admettre seulement leur nature parasitaire, qui, dans l'état actuel de la question, n'est pas encore suffisamment établie.

S'il s'agit véritablement de parasites, il faut bien admettre que ces éléments doivent se multiplier au sein même des tissus néoplasiques, attendu que les nombreuses figures de ce genre, que l'on observe dans les cancers épithéliaux, ne peuvent pas toutes être des parasites venus du dehors ; d'autre part, si ces éléments jouent vraiment un rôle actif dans la production du cancer, l'accroissement du néoplasme doit être en rapport avec une multiplication active des parasites, et l'on devrait alors y rencontrer très souvent un grand nombre de formes de reproduction. Cette lacune importante, constituée par l'absence des formes de multiplication que l'on rencontre habituellement chez les sporozoaires, pourrait, à la rigueur, s'expliquer par l'existence d'un mode de multiplication directe analogue à celui dont M. Malassez paraît admettre l'existence probable dans la psorospermose du foie du lapin ; mais le fait n'est nullement démontré.

C'est là surtout, nous le répétons, le point faible de la conception psorospermique du cancer, car on ne saurait invoquer ici, comme un sérieux argument contre la nature parasitaire des éléments qui font l'objet de la controverse actuelle, le fait qu'on n'a pas réussi à les cultiver, ni à les inoculer aux animaux, attendu qu'il ne s'agit pas, en tout cas, de parasites qui doivent forcément se comporter comme des microcoques ou des bacilles. Il est évident, en effet, que les méthodes excellentes que nous pouvons aujourd'hui mettre en œuvre pour l'étude des schizophytes ne sauraient donner de bons résultats lorsqu'il est question de sporozoaires.

Jusqu'à présent les défenseurs de la théorie psorospermique des cancers épithéliaux ont dû, par conséquent, se contenter des faits d'observation directe, et, à ce point de vue, les arguments qu'ils ont fournis ne sont certainement pas assez démonstratifs, ainsi que cela nous paraît résulter de l'étude que nous venons de faire, pour entraîner dès maintenant la conviction de tous les anatomo-pathologistes.

Si nous voulons montrer combien il faut peu compter sur les réactions caractéristiques que paraissent souvent donner les méthodes de coloration sur certains éléments cellulaires, il nous suffira de dire quelques mots d'une dernière hypothèse émise sur la nature parasitaire du cancer

Nous avons eu l'occasion d'étudier une forme de dégénérescence cellulaire hyaline (1), précisément à l'aide d'une méthode que recommande M. Vincent (2) pour la coloration des psorospermies de l'épithélioma pavimenteux et qui consiste à traiter rapidement les coupes par l'ammoniaque marquant 15°9 Baumé, à les colorer, après lavage, par une solution alcoolique concentrée de safranine et à les décolorer ensuite par l'action successive de l'acide acétique au centième et de l'alcool. Cette méthode réussit admirablement à colorer les globes hyalins que nous avons observés dans diverses lésions irritatives chroniques du tissu conjonctif, et notamment dans la trame conjonctive des épithéliomas. Or, vers l'époque où paraissait notre travail, M. Russell (3) publiait, de son côté, la description d'organismes qui, d'après lui, étaient des champignons caractéristiques du cancer, et il leur donnait le nom de *corps à fuchsine*, en raison de la façon dont ils se com-

(1) Maurice Cazin. Contribution à l'étude des dégénérescences cellulaires. (*Journ. de l'Anat. et de la Physiol.*, déc. 1890.)

(2) Vincent. Sur la présence d'éléments semblables aux psorospermies dans l'épithélioma pavimenteux. (Voir *Semaine médicale*, 1890, p. 77.)

(3) Russell. (Voir *Semaine médicale*, 1890, p. 466.)

portaient vis-à-vis du traitement successif des coupes par une solution phéniquée de fuchsine et une solution phéniquée de vert d'iode, restant seuls colorés en rouge, après la décoloration par le vert d'iode et l'alcool, tandis que le reste des tissus se montrait coloré en bleu-verdâtre. Ayant repris l'étude de nos globes hyalins, qui nous paraissaient avoir les plus grandes ressemblances avec les organismes de M. Russell, et ayant appliqué, dans ces nouvelles recherches, la méthode de coloration indiquée par cet observateur, nous avons réussi, par ce procédé, à mettre en évidence ces globes hyalins, aussi bien qu'avec la méthode de M. Vincent ou la méthode de coloration par le krystalviolet, recommandée par Kühne pour la recherche des bactéries, et, d'autre part, en comparant les produits de dégénérescence que nous avions décrits avec la description et les figures données par M. Russell, nous sommes arrivé à cette conclusion que les corps à fuchsine de l'auteur anglais n'étaient pas autre chose que les globes hyalins, résultant d'une dégénérescence cellulaire, que nous avions étudiés nous même.

M. Russell n'a jamais rencontré ces corps que dans des épithéliomas, à part un ulcère chronique de la jambe, un cas d'arthrite tuberculeuse, un adénome du sein, une gomme des méninges et un ulcère syphilitique ayant envahi le larynx et le pharynx ; malgré ces exceptions, qui, pour lui, étaient imputables à des erreurs de diagnostic ou à des contaminations accidentelles, M. Russell considérait ces productions comme spéciales au cancer. Nous avons, en effet, constaté très souvent la présence de ces corps dans les épithéliomas, mais nous les avons rencontrés très communément dans des tissus pathologiques non cancéreux, notamment

dans des tissus tuberculeux, dans une tumeur éléphantiasique de la vulve, dans un cas de lésion irritative chronique de la peau, dans le périoste alvéolo-dentaire (1), etc., et, de son côté, notre maître M. Letulle (2) a également retrouvé ces productions dans un cas d'ulcère simple de l'estomac, dans un cas d'endocardite infectieuse ulcéreuse, dans plusieurs cas de phtisie pulmonaire fibreuse et d'adénites chroniques tuberculeuses, dans une gingivite hypertrophiante, dans deux cas de fistules urinaires périnéales, et, enfin, dans un cas de néphrite subaiguë. Ces productions, sur l'évolution desquelles nous n'insisterons pas, l'ayant décrite dans un mémoire paru antérieurement, ne sont donc nullement caractéristiques du cancer. M. le Professeur Nepveu (3) a d'ailleurs confirmé pleinement notre opinion, ajoutant aux faits déjà signalés d'autres faits des plus intéressants, relativement à l'origine des corps à fuchsine, qui, d'après ses observations, proviennent tantôt de la mise en liberté des noyaux prolifères des leucocytes, tantôt de la destruction des globules rouges, tantôt et plus souvent encore des cellules endothéliales des lymphatiques.

(1) Maurice Cazin (*Bull. Soc. anat.*, 15 mai 1891.)

(2) Letulle. Dégénérescence hyaline des cellules, *ibid.*, et l'*Inflammation*, Paris, 1893, p. 432.

(3) Nepveu (*C.-R. du congrès de l'Ass. franc. pour l'avancement des sc.*, Marseille, sept. 1891.) *Semaine médicale*, 1891, p. 301.

DEUXIÈME PARTIE

Des modes de transmission du cancer.

Après avoir cherché à étudier quels peuvent être, dans les tissus cancéreux, les éléments essentiels déterminant la production néoplasique, en passant en revue les interprétations que peut suggérer l'anatomie pathologique, il nous reste à apprécier les faits d'observation expérimentale ou clinique qui ont pu être réunis au point de vue de la transmission des cancers, sans préjuger en rien de la nature même des agents de cette transmission.

Bien des faits contradictoires ont été publiés au sujet des origines et des modes de transmission du cancer, et dans les interprétations qui en ont été données, les divergences d'opinions ont été plus marquées encore. Toutefois, il y a certainement une tendance manifeste à considérer la contagion du cancer comme un fait démontré d'une façon plus ou moins absolue, alors que rien de semblable n'a pu être avancé par les auteurs les plus affirmatifs, parmi tous ceux qui se sont attachés spécialement à l'étude du cancer.

La question de la contagion du cancer et celle de la nature des néoplasmes malins, au point de vue des causes qui déterminent leur production, sont évidemment liées

intimement, sans que, pourtant, elles doivent être forcément résolues l'une par l'autre, du fait seul d'une démonstration irréfutable apportée indifféremment à l'une ou à l'autre.

S'il est vrai, en effet, que dans le cas où la contagion directe du cancer deviendrait un fait acquis, la doctrine parasitaire trouverait là un argument solide, il ne suffirait pas, en revanche, d'établir irrévocablement la nature parasitaire du cancer pour que sa contagiosité directe ou son inoculabilité, pour employer un terme plus précis, se trouvât en même temps démontrée, puisque les lois du parasitisme sont infiniment variées et imposent quelquefois à l'évolution des agents infectieux un cycle souvent très compliqué, excluant ainsi la possibilité d'une infection directe.

Or, dans ce vaste chapitre de l'étiologie des tumeurs malignes, nous sommes actuellement surtout en présence de deux ordres de travaux se rapportant, les uns à la recherche d'organismes parasitaires dans les tissus néoplasiques, les autres à la démonstration expérimentale ou clinique de la contagion directe du cancer, et il nous semble que l'étude des faits ne peut que gagner en clarté, si l'on considère séparément ceux qui répondent à l'une ou à l'autre de ces préoccupations.

Ainsi que nous venons de le voir, les recherches bactériologiques et anatomo-pathologiques exécutées dans ces dernières années n'ont pas réussi à nous démontrer la nature parasitaire du cancer; il nous reste à discuter les faits qui se rattachent à la contagion du cancer, ou plutôt à la contagion directe, c'est-à-dire à l'inoculabilité du cancer, par transmission immédiate d'un individu cancéreux à un individu sain, appartenant soit à la même espèce, soit à une espèce différente. Ce n'est évidemment là qu'un des côtés de la question générale de la contagion, mais dans l'état actuel de nos

connaissances, c'est le seul qui comprenne des faits assez précis pour qu'on puisse essayer d'en tirer quelques conclusions. Nous n'avons pas, en effet, de données suffisantes pour discuter les faits qui ont été publiés, principalement dans ces dernières années, à l'appui de la possibilité d'une transmission plus ou moins indirecte du cancer, parmi les habitants d'une même maison, par exemple, ou simplement d'une même localité.

Nous ne pouvons pas cependant passer sous silence les affirmations de M. Arnaudet (1) qui, ainsi que nous l'avons vu dans la première partie de ce travail, n'hésite pas à dénoncer, comme vecteurs de la contagion du cancer, l'eau et le cidre.

D'après M. Arnaudet, l'eau ne constitue pas d'ailleurs le seul agent de transmission du cancer ; pour expliquer certaines observations dans lesquelles les habitants d'une même maison ont été frappés successivement, il admet que l'habitation peut suffire à propager les affections cancéreuses.

M. Fiessinger (2) a signalé également une épidémie cancéreuse observée par lui à Oyonnax, dans un groupe de trois maisons où il a vu se produire, en quatre ans, quatre cas de néoplasmes malins, dont le point de départ aurait été la dissémination des objets de pansement servant à une femme atteinte d'un cancer du sein.

M. Guelliot (3) a, de son côté, réuni un certain nombre d'observations « d'épidémies de maisons » recueillies par lui ou empruntées à différents auteurs.

(1) Arnaudet (*Normandie méd.*, 1889, p. 33; 1890, p. 105 et 125; 1891, p. 57 et 87).

(2) Fiessinger. (*Gaz. méd. de Paris*, 5 mai 1892.)

(3) Guelliot. *Gaz. des hôp.*, (12 novembre 1892.)

M. Fabre (1), dans sa thèse inaugurale, a donné également des observations inédites, parmi lesquelles nous trouvons un fait de M. Humbert Mollière, relevant une série de quatre cas de cancer ayant évolué en moins de dix ans parmi les locataires d'une même maison et pour lesquels M. Humbert Mollière repousse absolument l'idée d'une simple coïncidence.

En présence de tous ces faits, M. Guelliot n'hésite pas à déclarer qu'il croit à la contagion du cancer, mais il atténue considérablement cette déclaration en admettant que la contagion du cancer « exige des conditions de réceptivité heureusement peu fréquentes » et que la transmission du cancer d'homme à homme doit être exceptionnelle.

Quant à M. Fabre, tout en pensant que le cancer, par ses caractères anatomo-pathologiques « ne paraît pas devoir être considéré comme une lésion d'origine parasitaire », il croit cependant que « la contagion du cancer est possible et peut s'expliquer par la greffe d'une cellule cancéreuse sur un organisme sain » mais il ajoute que « les faits cliniques de contagion ou d'épidémie cancéreuse ne sont pas assez probants pour faire considérer cette propriété des lésions néoplasiques comme prouvée. »

M. Brunon, dans le travail récent auquel nous avons fait allusion plus haut (2), a réuni, en faveur de la contagiosité du cancer, un certain nombre d'observations nouvelles de petites épidémies survenues parmi les habitants d'une même maison ou d'un même village. Notons toutefois que la plupart des médecins questionnés par

(1) Fabre. De la contagion du cancer. (Thèse de Lyon, 1892.)

(2) Brunon. *Sem. Méd.*, 1892, Annexes, p. CCXLVI.

M. Brunon, sans nier la possibilité de la contagion, déclarent n'en avoir jamais observé de cas nettement avérés.

En résumé, les faits recueillis dans cet ordre d'idées ne sont pas assez nombreux ni assez probants pour qu'on puisse en tirer des conclusions, et c'est pourquoi nous n'avons pas à y insister davantage. Nous devions néanmoins les rappeler, car ils sont en rapport avec l'hypothèse formulée par M. Metchnikoff à l'appui de la théorie psorospermique et d'après laquelle les néoplasies cancéreuses pourraient être rangées au nombre des maladies miasmatiques, se répandant à l'aide de spores formées en dehors de l'organisme (1).

Nous devons donc enfin aborder la question, si grosse de conséquences, de la contagion directe du cancer, d'un individu cancéreux à un individu sain. De tout temps, l'on s'est demandé si les néoplasmes malins ne pouvaient pas se transmettre directement d'homme à homme, et même, à certaines époques, les cancéreux ont été traités comme de véritables pestiférés. On retrouve facilement dans les auteurs anciens des traces de cette préoccupation, et leurs écrits renferment parfois des observations susceptibles d'être interprétées en faveur de la contagion directe, bien que l'on puisse souvent les expliquer simplement par l'hérédité, sur l'influence de laquelle tout le monde est d'accord.

Dans les auteurs récents, nous trouvons également, disséminés çà et là, quelques faits qui sont cités comme des exemples de contagion interhumaine. C'est ainsi que M. Guelliot (2) dit avoir pu recueillir, soit parmi ses confrères, soit dans la littérature médicale, « 23 observations de cancer de la verge survenu chez le mari consé-

(1) Metchnikoff. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1892, p. 159.

(2) Guelliot. *Loc. cit.*

cutivement à un cancer de l'utérus chez la femme. » C'est là, certes, un chiffre assez important pour qu'on doive en tenir compte, sans qu'on puisse toutefois l'interpréter d'une façon absolue en faveur de la contagion du cancer, en raison de la disproportion colossale qui existe entre la fréquence du cancer utérin et celle du cancer de la verge. D'ailleurs, comme le reconnaît M. Guelliot, on a souvent de la peine, chez les malades atteints de cancer du pénis, à retrouver un point de départ utérin, puisque Demarquay, sur 134 cas de cancer de la verge, n'a signalé qu'une fois un cancer de l'utérus chez la femme du malade.

Quoi qu'il en soit, on ne saurait nier que les faits cités à l'appui de la contagion suffisent à autoriser des doutes légitimes sur l'innocuité absolue, dans la propagation des affections cancéreuses, des contacts divers résultant de la vie commune.

Les préoccupations soulevées par l'observation de faits de ce genre devaient provoquer de nombreuses recherches expérimentales sur la contagion du cancer ; les tentatives ont été, en effet, fort nombreuses sans que, malheureusement, leurs résultats aient pu fournir une solution satisfaisante, ainsi que nous allons le voir.

Les recherches expérimentales qui, depuis plus d'un siècle, ont été faites dans le but d'établir la transmissibilité du cancer, au moyen de greffes ou d'inoculations directes, peuvent être divisées en trois séries correspondant : 1° aux essais de transmission des cancers de l'homme aux animaux ou des animaux à d'autres animaux d'espèce différente ; 2° aux essais de transmission de l'homme à l'homme ou d'un individu d'une espèce animale à un autre individu de la même espèce ; 3° aux transplanta-

tions de tissus néoplasiques d'un individu cancéreux dans des parties du corps restées saines.

1° *Essais de transmission du cancer de l'homme aux animaux ou d'un animal à d'autres animaux d'espèce différente.* — Depuis Peyrilhe qui, déjà en 1773, inoculait à un chien du suc cancéreux sans obtenir la reproduction du néoplasme, on s'est ingénié à multiplier les tentatives du même genre en faisant des greffes sous la peau, dans le péritoine ou dans différents organes, ou encore en injectant dans les veines du suc cancéreux ou des liquides tenant en suspension des fragments de tissus cancéreux, ou enfin en faisant ingérer aux animaux des matières cancéreuses.

La plupart des expérimentateurs reconnaissent que leurs essais de transmission de cancer de l'homme aux animaux ont été complètement infructueux, et la liste en est longue. Il nous suffira de citer Dupuytren, Valentin, Vogel, Weber, Dubuisson, Hyvert, Chatin, Hénocque et Leroy, Doutrelepont, Billroth, Lebert et O. Wyss, Senger, Senn, Villemin, Shattock et Ballance, etc.

Quelques-uns ont cru avoir obtenu des résultats positifs : Langenbeck, après avoir injecté du suc cancéreux dans les veines de deux chiens, constata, deux mois plus tard, l'existence de petits noyaux intrapulmonaires, dans lesquels il crut reconnaître des cellules cancéreuses ; Follin et Lebert, après une injection intraveineuse pratiquée également chez un chien, avec du suc cancéreux, trouvèrent, quinze jours seulement après cette injection, des granulations disséminées dans le foie, les poumons et le cœur, et voulurent considérer ces granulations comme des nodules cancéreux.

Goujon, ayant greffé des fragments de tissus cancéreux sous la peau d'un cobaye et d'un rat, observa, après vingt-cinq et soixante jours, une tumeur siégeant dans le premier cas au point d'inoculation et dans le deuxième cas en dehors du point d'inoculation ; enfin Quinquaud aurait vu, trente-six jours après une inoculation sur un cobaye, de petites masses miliaires dans les poumons et dans le foie, et il y aurait constaté des « éléments identiques à ceux du tissu inoculé ».

Il est difficile d'apprécier ces résultats déjà anciens, obtenus à une époque où l'on ignorait l'asepsie et où les connaissances anatomo-pathologiques, plus limitées qu'aujourd'hui, pouvaient ne pas permettre de distinguer les lésions purement inflammatoires de productions vraiment néoplasiques. Bien que les auteurs de ces recherches ne nous donnent que des renseignements assez vagues sur l'examen histologique des lésions expérimentales constatées par eux, il est plus que probable, étant donné le peu de durée de leurs expériences, qu'il s'agissait simplement de lésions inflammatoires.

Depuis la publication des résultats de nos premières expériences (1) plusieurs auteurs ont annoncé des résultats positifs obtenus par inoculation de cancers humains aux rats ou aux souris. C'est ainsi que MM. Francotte et de Rechter (2) ont injecté chez des souris blanches, dans le tissu cellulaire sous-cutané de la région de l'épaule, du suc cancéreux provenant de l'homme, et ils disent avoir vu se développer chez les animaux inoculés des lésions de nature cancéreuse.

(1) S. Duplay et M. Cazin. Des greffes cancéreuses. *Comptes-rendus de l'Académie des Sciences.* Février 1892.

(2) Francotte et de Rechter. (*Semaine Médicale*, 1892, p. 482).

Autant qu'on peut en juger par les descriptions sommaires des lésions obtenues, il s'agissait uniquement de lésions inflammatoires septiques, suivies de gangrène totale du membre supérieur, et laissant un moignon ulcéré, douloureux et induré avec augmentation de volume des ganglions correspondants !

M. Firket (de Liège) a communiqué à l'Académie de Belgique (1), par l'intermédiaire de M. Van Bambeke, la relation des expériences qu'il a faites sur la transmission des tumeurs malignes de l'homme aux animaux. Cinq fois il a pratiqué des greffes sarcomateuses sur les rats, et chaque fois il aurait obtenu des résultats positifs, consistant dans la reproduction de la tumeur, suivie de mort en cinq semaines. La rapidité de l'évolution suffit à nous permettre d'élever quelques doutes sur la nature des lésions produites expérimentalement, surtout quand on songe aux difficultés que l'on peut rencontrer quand il s'agit de distinguer certaines productions sarcomateuses au début, de lésions purement inflammatoires.

Enfin, le 5 juin 1893, M. Mayet (de Lyon) présentait à l'Académie des sciences une note sur les *effets de l'inoculation aux animaux de cancer humain ou de produits cancéreux* (2). Dans ce travail, M. Mayet pense avoir démontré, par un fait isolé et que nous allons discuter, « la possibilité de provoquer, chez le rat blanc, des néoplasmes cancéreux par l'introduction, dans l'organisme de cet animal, de substances tirées d'un cancer encéphaloïde

(1) Firket. Des greffes sarcomateuses en séries. (*Semaine Médicale*, 1893, p. 8).

(2) Mayet (*Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 5 juin 1893, et *Semaine médicale*, 1893, p. 283.)

de l'homme », et, d'après lui, à défaut de la production de tumeurs cancéreuses, quelques-uns des faits contenus dans son mémoire « tendent à démontrer qu'il peut se développer d'autres fois seulement un état cachectique tardif, sans lésions microscopiquement appréciables, sous la même influence. »

En ce qui concerne les greffes cancéreuses, les résultats de M. Mayet confirment ceux de Fischel (1) et ceux que nous avons nous-mêmes obtenus dans nos tentatives de transmission de tumeurs malignes de l'homme aux animaux ; dans ses expériences, en effet, les greffes de parcelles de tissu cancéreux humain chez le rat blanc se sont résorbées sans produire aucune altération. Mais, d'autre part, l'expérimentateur lyonnais a introduit dans ses recherches une technique qui jusqu'ici n'avait pas été appliquée aux essais d'inoculation de cancer, et dont nous croyons devoir reproduire la description :

Une tumeur cancéreuse du sein, enlevée fraîchement par M. Poncet, ayant été divisée en très petits morceaux, « les fragments sont plongés dans trois fois leur poids de glycérine pure. On agite fréquemment et on triture, et, après une demi-heure, on ajoute six fois le poids du néoplasme d'eau distillée bouillie et refroidie à la température extérieure. Après une demi-heure de macération et d'agitation, on filtre sur un double papier et on conserve dans un lieu frais ce liquide préparé suivant la méthode préconisée par d'Arsonval pour les sucs organiques (moins la filtration sous pression d'acide carbonique). »

Avec le liquide ainsi obtenu, l'auteur a fait, sous la peau de trois rats blancs bien portants, une première injection d'un centimètre cube étendu d'un volume d'eau

(1) Fischel, *Fortsch. der Medicin*, 1892, n° 1.

distillée bouillie, puis, dans l'espace de trois semaines, six injections successives du même liquide, sans addition d'eau, à la dose d'un centimètre cube pour les quatre premières injections et de deux centimètres cubes pour les deux dernières. De ces trois rats, l'un était vivant et bien portant, un an après le début de l'expérience; un deuxième est mort subitement neuf mois environ après la dernière injection, sans aucune lésion des organes ; le troisième enfin a succombé onze mois après la dernière inoculation ; il présentait dans le rein droit deux noyaux du volume d'un gros pois, constituant « deux îlots de dégénérescence, *évidemment* cancéreux », et, dans le rein gauche, on pouvait constater l'existence d'une portion de tissu altéré « représentée sur la coupe par une tache blanchâtre marbrée de points rouges, de trois millimètres de diamètre, qui est *probablement* le même tissu morbide que dans le rein droit, en voie de développement ». Tous les autres organes étaient sains à l'œil nu, à part le foie qui présentait, au niveau du bord de son lobe le plus externe, « une tumeur prise d'abord pour un néoplasme de même nature que celui du rein, mais qu'un examen attentif a démontré développée autour d'un parasite (cysticerque probablement) et de structure anatomique différente ».

L'examen microscopique des lésions rénales a fait penser qu'il s'agissait d'un néoplasme formé de cellules épithéliales, « dont quelques-unes se rapprochaient beaucoup des cellules épithélioïdes du carcinome type ».

Dans une autre série expérimentale, une tumeur cancéreuse de l'estomac a servi à préparer une solution glycérinée d'après la technique indiquée plus haut, et cinq centimètres cubes de ce liquide, employé à l'état de pureté, ont été

injectés sous la peau d'un rat blanc, qui est mort brusquement, trois mois plus tard, après quelques jours de dépérissement, sans qu'on ait trouvé aucune lésion d'organe appréciable à l'œil nu.

M. Mayet mentionne enfin une série d'expériences sur laquelle il n'y a pas lieu d'insister ; il s'agit de trois animaux, un lapin et deux rats, inoculés, le premier dans une veine auriculaire, les autres sous la peau, avec le produit de la macération aqueuse d'une tumeur cancéreuse triturée ; le lapin a malheureusement été sacrifié sans que l'examen de ses organes ait été fait, et, quant aux rats, ils se sont échappés.

Les expériences faites par M. Mayet, suivant le procédé qu'il indique, se réduisent donc au nombre de quatre, et, sur quatre rats inoculés, un était encore vivant, un autre était mort avec des lésions des reins, sur lesquelles nous allons revenir, et les deux autres avaient succombé sans lésions appréciables.

Qu'il nous soit permis ici de formuler une courte objection. C'est évidemment à propos de ces deux derniers rats que M. Mayet émet dans ses conclusions sur les effets de l'inoculation de cancer humain aux rats, les idées suivantes : « Quand la production du néoplasme n'est pas obtenue, l'animal peut succomber à une cachexie tardive, sans altération anatomique appréciable à l'œil nu. Cette cachexie mortelle a pu être obtenue aussi un peu moins tardivement par une injection unique, massive, de liqueur glycérinée préparée avec un épithélioma de l'estomac, sans altération anatomique macroscopique ». Il nous semble que ces conclusions, dans lesquelles l'auteur n'hésite pas à attribuer aux injections de produits cancéreux cette cachexie plus ou moins tar-

dive, sont peut-être hâtivement énoncées, attendu qu'il arrive constamment, dans nos laboratoires, de voir des animaux, et particulièrement des rats, mourir brusquement après quelques jours de dépérissement, sans lésions macroscopiques, bien qu'on ne leur ait pas inoculé de cancer, et souvent même avant qu'ils aient servi à la moindre expérience.

Mais ce n'est pas là la partie la plus importante du travail de M. Mayet et nous devons nous hâter d'arriver à la discussion du cas dans lequel il pense avoir provoqué dans l'organisme du rat blanc, à l'aide d'injections de « tissu carcinomateux » de l'homme, en macération dans la glycérine, « le développement d'un néoplasme évidemment cancéreux ».

Tout d'abord nous devons constater, dans l'observation de M. Mayet, une lacune des plus regrettables dont on pourra bientôt apprécier l'importance. L'examen microscopique de la tumeur du sein, qui a servi de point de départ aux inoculations, n'a pas été fait. Or, nous sommes parfaitement convaincus de la nature cancéreuse de cette tumeur et nous ne nous permettrions pas d'élever le moindre doute à cet égard ; mais, pour qu'on pût être absolument certain que les lésions observées dans les reins du rat inoculé avaient été réellement produites par les injections de la solution glycérinée préparée avec le cancer mammaire, il nous semble qu'il aurait été tout à fait indispensable de pouvoir comparer ces lésions au cancer primitif.

Il nous reste enfin à exprimer nos doutes au sujet de ces lésions des reins, considérées en elles-mêmes, à défaut de toute comparaison possible avec le néoplasme malin qui a été utilisé pour les inoculations.

M. Mayet, avec une affabilité dont nous ne saurions trop le remercier, a bien voulu nous envoyer quelques-unes des coupes de reins faites au niveau d'un des noyaux considérés comme composés par un tissu néoplasique de nature épithéliale.

Sans avoir pu faire, d'après ces quelques préparations, un examen absolument complet des lésions rénales — et c'est en cela que notre jugement ne peut avoir qu'une valeur restreinte, — nous n'avons pu, cependant, acquérir la conviction que nous étions réellement en présence d'un cancer épithélial, et non pas simplement de lésions inflammatoires plus ou moins anciennes et d'origine indéterminée, analogues à celles que nous avons souvent observées en examinant des noyaux de toutes dimensions si fréquents, soit dans le foie, soit dans la rate, soit dans les reins, chez différents animaux ayant servi à nos expériences ; tout au plus à notre avis, pourrait-on chercher à rapprocher les lésions observées par M. Mayet du groupe des productions sarcomateuses, et, à ce point de vue, on ne peut que regretter davantage cette lacune que nous signalions plus haut, au sujet de la détermination précise de la nature du néoplasme qui a servi de point de départ à l'expérience.

En résumé, tout intéressant que soit le travail de M. Mayet, les conclusions qu'il renferme demandent évidemment à être confirmées par de nouvelles recherches, avant qu'on soit autorisé à admettre que le cancer humain est inoculable aux animaux par le procédé qu'il nous indique.

Déjà, avant nos recherches personnelles, dont on trouvera le détail à la fin de ce travail, Schweninger, en 1881, avait constaté la résorption atrophique des fragments de tumeurs greffés dans le tissu cellulaire sous-cutané des animaux, et,

plus récemment (1890), Klebs, ayant inclus dans le péritoine de rats des fragments de carcinome de l'homme, les a retrouvés, quelquefois même légèrement augmentés de volume, après trois et six mois, mais jamais il n'a eu la moindre généralisation, et il en a conclu qu'il y avait eu simplement transplantation de cellules vivantes, sans processus infectieux.

Nous avons nous-mêmes (Expériences I-XXIX) inoculé des produits cancéreux de l'homme au chien, au lapin et au cobaye (Expériences I-XXIV), et des fragments sarcomateux, provenant du chien, à des lapins et à des rats (Expériences XXV-XXIX).

Nous avons pratiqué ces inoculations en variant les procédés expérimentaux. Dans certains cas, nous avons implanté directement des fragments de cancer, soit dans le tissu cellulaire sous-cutané, en différents points du corps, soit dans la cavité péritonéale, soit dans la tunique vaginale, et, dans quelques expériences, nous avons essayé, par des traumatismes variés, de créer un milieu favorable au développement des néoplasmes.

Dans d'autres cas, nous avons injecté dans le sang ou dans la cavité péritonéale, ou encore dans quelques-uns des organes qui sont le plus fréquemment atteints de cancer, des liquides obtenus en broyant des produits cancéreux dans du bouillon stérile ou dans de l'eau distillée également stérile.

Nous devons ajouter que, dans une première série d'expériences, les fragments inoculés provenaient de tumeurs enlevées quelques instants auparavant et présentaient par conséquent toutes les conditions de vitalité désirables.

Enfin, grâce aux précautions antiseptiques, nous

n'avons eu que très rarement des accidents de nature à compromettre les résultats de nos expériences.

Dans la majorité des cas, nous avons choisi, pour ces inoculations, des cancers épithéliaux (épithéliomes ou carcinomes) ; dans quelques cas seulement nous avons employé d'autres néoplasmes, tels que des sarcomes, des lymphadénomes.

Or, les résultats de toutes ces expériences ont été uniformément semblables. Quels qu'aient été le procédé d'inoculation, le tissu cancéreux employé, l'animal inoculé, en aucun cas il n'y a eu production de néoplasme cancéreux.

Les injections intra-veineuses, chez les animaux sacrifiés plus de trois mois après, n'ont pas laissé de traces appréciables à l'examen le plus minutieux des viscères thoraciques et abdominaux.

Quant aux fragments inclus dans les tissus, ils ont d'abord provoqué autour d'eux une réaction inflammatoire se traduisant par une augmentation de volume qui, parfois, a pu, dans les premières semaines suivant l'inoculation, nous faire croire au développement et à l'accroissement du tissu néoplasique implanté; mais, après s'être en quelque sorte enkystés dans les tissus, ils ont constamment fini par être complètement résorbés, de sorte qu'à l'examen microscopique on ne pouvait même pas en retrouver la moindre trace, chez les animaux sacrifiés, après huit, six ou quatre mois, et même quelquefois après quelques semaines seulement. Ainsi que nous avons pu nous en rendre compte en sacrifiant les animaux à des intervalles variés, le processus est toujours le même: dès les premiers jours de l'inclusion, le fragment implanté, bien que faisant absolument corps avec les tissus voisins, a perdu toute vitalité, au point que, sur des coupes pratiquées en

vue de l'examen microscopique, on ne peut plus arriver à colorer les noyaux des cellules du tissu néoplasique greffé; autour de ce fragment qui, comme tout corps étranger , provoque ces phénomènes de réaction défensive des tissus qui ont été si bien étudiés par M. Metchnikoff, on constate un afflux considérable des cellules mobiles, dont le rôle phagocytaire a précisément pour résultat d'amener, après un temps plus ou moins long, suivant son volume, la résorption complète du fragment implanté.

Depuis la publication des résultats de nos premières expériences, nous avons continué à multiplier nos essais d'inoculation de tumeurs malignes de l'homme aux animaux, sans obtenir un résultat positif. Nous avons pourtant cherché, dans quelques cas, à modifier la technique employée précédemment, en employant pour nos inoculations, non pas des fragments de tumeurs cancéreuses fraîchement enlevées, mais des pièces conservées pendant un temps variable, à l'abri des germes extérieurs, suivant l'idée ingénieuse émise par M. Metchnikoff (1). D'autre part, la durée de nos expériences a pu être prolongée davantage, grâce aux animaux provenant de notre première série, et dont quelques-uns ont pu être conservés pendant plus d'une année

Malgré cela, tous les résultats de nos inoculations ont été négatifs, et jusqu'à ce que des faits suffisamment probants aient démontré la possibilité de la transmission du cancer de l'homme aux animaux, ou des animaux à d'autres animaux d'espèces différentes, nous sommes en droit de nier la contagion directe des cancers d'une espèce animale à une autre espèce.

(1) Metchnikoff. (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1892, p. 159.)

De plus, en présence du nombre, aujourd'hui considérable, des expériences absolument négatives, alors même qu'on viendrait nous apporter des faits positifs indiscutables, nous pourrions encore affirmer que ce mode de contagion est tout à fait exceptionnel et ne ressemble en rien à ce que l'on observe d'ordinaire pour les maladies véritablement contagieuses.

2° *Essais de transmission de l'homme à l'homme ou d'un individu d'une espèce animale à un autre individu de la même espèce.* — On connaît la tentative célèbre d'Alibert, qui fit sur lui et sur quatre autres personnes des inoculations de cancer restées sans aucun résultat. Cette tentative n'a pas eu beaucoup d'imitateurs et c'est surtout chez les animaux qu'on a multiplié les expériences de ce genre, dont la valeur est, d'ailleurs, aussi grande que celles qui auraient pu être faites sur l'homme puisqu'on rencontre chez eux toutes les variétés de cancers humains.

Toutefois, il faut bien savoir qu'il existe chez les animaux un très grand nombre de tumeurs, d'apparence maligne, et qui sont en réalité d'une bénignité absolue au point de vue des généralisations et des récidives, de sorte qu'on ne doit pas les comprendre, sans quelques restrictions, dans les recherches de transmission de cancer. Comme d'autre part, nos connaissances sur l'histologie comparée des tumeurs des animaux sont assez incomplètes, il est absolument nécessaire, pour donner aux expériences une véritable valeur, de s'assurer de la nature exacte des néoplasmes qu'on rencontre, spontanément développés, chez certains animaux et qu'on cherche ensuite à inoculer à d'autres animaux de la même espèce.

C'est ce que n'ont évidemment pas toujours fait les expérimentateurs, et cette raison peut suffire, dans bien des cas, à diminuer l'importance des résultats obtenus par eux. Nous avons pu, à deux reprises différentes, nous convaincre, dans nos propres recherches, de l'importance de cette considération, lorsque nous avons réussi à obtenir, chez un rat, d'une part, et sur une série successive de trois chiens, d'autre part (Expériences LXIV-LXVI et LXXIV) des tumeurs expérimentales résultant de greffes prélevées sur des tumeurs spontanées qui, d'après leur structure, ne doivent pas être considérées comme cancéreuses ; c'est pourquoi, dans les expériences auxquelles nous ferons tout à l'heure allusion, nous n'avons pas tenu compte de ces résultats qui feront l'objet d'un travail ultérieur.

Résumons brièvement les faits déjà multiples qui ont été publiés au sujet des essais de transmission expérimentale du cancer chez des animaux de même espèce.

Citons d'abord les faits négatifs obtenus par de nombreux expérimentateurs tels que Jeannel, Doutrelepont, Leblanc, Paul Bert, Senn (1), Rinne (2) (du chien au chien), Paul Bert (du chat au chat), etc.

Ces faits négatifs ont tout au moins l'importance du nombre, et l'on doit en tenir compte lorsqu'on discute la question de la contagion du cancer, surtout lorsque l'on compare, comme on le fait souvent, le cancer à la tuberculose, pour laquelle les mêmes expériences sur les animaux ne donnent cependant pas de semblables échecs.

En opposition avec ces résultats négatifs, quelques faits

(1) Senn. *Loc. cit.*, p. 296.
(2) Rinne, 18e *congrès de la Soc. allem. de chirurgie*, Berlin, avril 1889.

positifs ont été rapportés, parmi lesquels il en est d'anciens sur lesquels nous n'avons eu que peu de renseignements, et qui sont, par conséquent, discutables dans une assez large mesure ; c'est ainsi que, dans une expérience de Goujon, la transplantation chez un cobaye d'un fragment de cancer épithélial, provenant d'un animal de la même espèce, aurait été suivie de *généralisation* en quinze jours !

Klencke rapporte un fait qui mérite davantage de fixer l'attention, en raison de la durée plus vraisemblable de l'évolution du néoplasme expérimental obtenu par lui ; il aurait vu se développer sur un cheval une tumeur mélanique locale, quatre mois après une inoculation sous-cutanée de suc provenant d'un cancer pigmentaire observé chez une jument.

Plus récemment, Wehr (1), sur 26 expériences dans lesquelles il a greffé sur des chiens des fragments de carcinome spontané du chien, paraît avoir obtenu un résultat positif, un des chiens inoculés étant mort de carcinome généralisé.

La même année, M. Hanau (de saint Gall) (2) greffait, dans le scrotum de deux vieux rats, des fragments d'épithélioma pavimenteux à globes épidermiques provenant de la vulve d'un animal de la même espèce, et l'un de ces rats mourait, *sept semaines* seulement après l'inoculation, avec des lésions cancéreuses généralisées dans le péritoine et les ganglions de l'aisselle et de l'aine; l'autre rat succombait également un peu plus tard à des lésions de même nature ; enfin, chez un troisième rat, M. Hanau a obtenu expérimentalement une généralisation cancéreuse identique

(1) Wehr (*Semaine médicale*, 1888, p. 136 et *Arch. f. Klin. chir.*, 1889, XXXIX, p. 226).

(2) Hanau (*Semaine médicale*, 1889, p. 137 et 142. et *Fortschr. der Med.*, VIII, 1889).

à celle qu'il avait observée dans ses deux premières observations. Nous avons eu l'occasion, grâce à l'obligeance de M. Hanau, d'avoir sous nos yeux des photographies et des préparations se rapportant à ces trois cas, et il ne saurait y avoir le moindre doute sur la nature des néoplasmes décrits par lui chez ses rats inoculés ; leur structure est identiquement semblable à celle de la tumeur qui avait servi de point de départ aux expériences.

Il est cependant un fait qui, dans ces résultats si intéressants, est assez surprenant, étant donné ce que nous observons habituellement dans la marche et l'évolution des affections cancéreuses : c'est la rapidité avec laquelle, surtout chez le premier rat inoculé, le développement et la généralisation des lésions cancéreuses ont dû se faire à la suite de la greffe. En présence de trois faits aussi nets, il n'est guère possible de songer à une simple coïncidence, tandis que, s'il s'agissait d'un fait isolé, on serait en droit de se demander si l'animal porteur d'un cancer apparent à la vulve et l'animal inoculé, ayant une commune origine, n'avaient pas été l'un et l'autre atteints spontanément de cancer.

M. Hanau a essayé de continuer, avec les matériaux précieux qu'il avait entre les mains, ses inoculations en série, chez des animaux de la même espèce; malheureusement cinq nouvelles expériences ont échoué, à cause d'accidents d'infection septique ou d'autre nature, et cette série de recherches sur la contagion du cancer, si brillamment inaugurée, s'est trouvée interrompue.

Les faits publiés par notre savant confrère n'en constituent pas moins les documents les plus précis et les plus détaillés que nous possédions au sujet des résultats positifs obtenus dans les essais de transmission du cancer chez les animaux.

Nous avons trouvé mention d'un fait de Pfeiffer, relatif à la transplantation, suivie de succès, d'un cancer mélanique d'une souris sur une autre souris, mais nous n'avons pu nous procurer les détails de cette expérience.

M. Von Eiselsberg (1) a, de son côté, obtenu chez le rat une tumeur expérimentale, après transplantation dans le péritoine de fragments prélevés sur une tumeur spontanée d'un animal de la même espèce, mais il s'agissait dans ce cas d'une fibrosarcome, et non pas d'un cancer épithélial.

Enfin nous devons rappeler les expériences faites chez les souris par M. Morau (2), et dont les résultats ont été brièvement résumés dans plusieurs notes présentées à la Société de biologie et plus récemment dans une communication à l'Académie des sciences ; la tumeur primitive, qui a servi de point de départ à ces expériences, était, d'après M. Morau, un épithélioma cylindrique, et il lui a suffi d'injecter chez d'autres souris, dans le tissu cellulaire des régions inguinale et axillaire, du suc provenant de cette tumeur pour obtenir le développement, dans ce tissu cellulaire sous-cutané, de tumeurs présentant tous les caractères de la tumeur primitive.

Ces expériences, autant qu'on l'on peut en juger d'après les publications de M. Morau, ont une très grande importance, et l'on ne peut que regretter que leur auteur n'ait pas cru devoir les exposer dans un travail complet, avec les figures nécessaires pour l'appréciation et le contrôle des faits.

Nous avons, de notre côté, fait un assez grand nombre d'essais de transmission de tumeurs du chien au chien et du rat au rat. (Expériences XXX à LXXXIV).

(1) Von Eiselsberg, (*Wien. Klin. Wochenschr*, 1890, p. 927)
(2) Morau. (*Semaine médicale*, 1891, p. 191, et 1893, p. 325).

Nos expériences, en ce qui concerne la transmission directe dans une même espèce, sont au nombre de cinquante-quatre, et, nous devons l'avouer, quel qu'ait été le procédé employé, tous nos résultats ont été négatifs, chaque fois qu'il s'agissait de tumeurs nettement cancéreuses.

Dans quelques cas nous avons eu, il est vrai, des résultats positifs (Expériences LXIV-LXVI et LXXIV). Nous avons vu, en effet, des tumeurs expérimentales se développer à la suite d'inoculations faites avec des fragments de tumeurs spontanées provenant d'animaux de la même espèce.

Nous avons obtenu notamment, chez un rat, consécutivement à une inclusion sous-cutanée au niveau d'une mamelle, une volumineuse tumeur expérimentale qui ne pesait pas moins du quart du poids total de l'animal.

C'est dans ce cas que, pour la première fois, nos inoculations ont été suivies de succès et que nous avons ssisté à l'évolution d'une tumeur dont le point de départ avait été une greffe de tissu néoplasique, puisque des expériences de contrôle, où toutes les conditions de l'expérience à laquelle nous faisons allusion ont été minutieusement reproduites, sauf l'inclusion elle-même, n'ont donné aucun résultat comparable.

Malheureusement, l'examen histologique nous a montré que notre tumeur expérimentale, aussi bien d'ailleurs que la tumeur primitive, présentait tout à fait la structure d'un fibrome mammaire ; si, en raison du caractère évident de persistance et de tendance à l'accroissement indéfini, nous étions parvenus à réaliser la transmission directe d'un véritable néoplasme d'un individu à un autre individu de la même espèce, nous étions simplement en présence d'un néoplasme bénin, qu'une étude plus complète,

basée sur d'autres expériences actuellement en cours d'exécution, nous permettra peut-être de ranger parmi les productions inflammatoires.

Dans une autre série d'expériences, effectuée cette fois chez le chien (Voir Expér. LXIV-LXVI), nous avons obtenu avec des tumeurs développées spontanément dans le vagin d'une chienne, le développement de tumeurs douées également d'un caractère indiscutable de tendance à la persistance et à l'accroissement indéfini. Depuis notre première expérience nous avons pu continuer à reproduire en série cette affection, que nous étudions encore en ce moment. Dans l'une des observations que nous possédons sur cette affection nous avons même trouvé, dans les deux testicules du chien infecté expérimentalement, des noyaux néoplasiques dont l'existence nous paraît difficilement devoir être rapportée à une simple coïncidence.

Quant à la structure de la tumeur qui a été le point de départ de cette série heureuse, et qui s'est reproduite d'une façon uniforme, dans les tumeurs expérimentales obtenues au moyen de la première, nous devons dire qu'elle n'a aucun caractère épithélial, et présente indiscutablement une grande analogie avec les tissus d'inflammation simple.

Là encore, malgré tout l'intérêt qui peut s'attacher, au point de vue de la pathologie générale des tumeurs, à l'étude de ces productions expérimentales, que nous poursuivons actuellement et qui sera pour nous l'objet d'une publication ultérieure, nous devons, pour le moment, laisser de côté ces résultats, encore incomplets d'ailleurs, et ne se rattachant pas directement à l'évolution des cancers.

Dans nos essais infructueux de transmission de cancer sur les animaux de même espèce, nous avons cherché à

inoculer de différentes façons, chez des chiens, un épithélioma pavimenteux à globes épidermiques, en tout semblable à ceux qu'on observe chez l'homme, et deux épithéliomas kystiques de la mamelle; ces trois tumeurs provenaient de l'école d'Alfort, et avaient été enlevées quelques heures auparavant. Dans d'autres cas, nous avons eu en notre possession des animaux atteints de cancers épithéliaux, notamment un chien porteur d'un épithélioma pavimenteux tubulé de la région sus-auriculaire et plusieurs chiennes atteintes de cancer épithélial mammaire.

En prélevant sur ces animaux vivants des fragments de tumeur destinés aux inoculations sous forme de greffes placées en différents points du corps et dans différents organes, ou sous forme d'injections intraveineuses, après broiement des fragments dans des liquides stériles, nous avons réalisé les meilleures conditions que l'on puisse désirer lorsqu'on veut inoculer des tissus frais. Dans d'autres cas, au contraire, nous avons cherché à diriger nos expériences dans le sens indiqué par M. Metchnikoff qui, ainsi que nous l'avons déjà rappelé, conseille d'entreprendre les inoculations de cancer, non pas avec des pièces fraîches, mais bien avec des tissus ayant séjourné pendant un temps plus ou moins long en dehors de l'organisme, se fondant à ce propos sur les analogies qu'il admet entre le cancer et la psorospermose du lapin (1).

Malgré les soins que nous avons pris, en choisissant surtout, comme sujets d'expérience, des animaux âgés, et en variant le plus possible les procédés d'inoculation, nous n'avons même pas observé, en aucun cas, la persistance et l'accroissement des tissus cancéreux transplantés.

(1) Metchnikoff, *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1892, n° 2, p. 159.

CONCLUSIONS

D'après nos résultats et ceux de nos prédécesseurs, nous croyons pouvoir conclure que les néoplasmes cancéreux ne sont pas transmissibles de l'homme aux animaux ou d'une espèce animale à une autre espèce.

Pour ce qui est de la transmissibilité du cancer d'un individu à un autre individu de la même espèce, malgré les nombreux insuccès obtenus par tous les expérimentateurs et par nous-mêmes, l'existence des quelques faits positifs, que nous avons cités plus haut, doit nous empêcher d'en nier la possibilité, quoique l'on soit en droit de réclamer des faits nouveaux à l'appui de ces derniers, si l'on tient compte des réserves que nous avons formulées. En tout cas, si les cancers sont transmissibles, dans une même espèce animale, d'un individu à un autre, c'est-à-dire si, en un mot, les cancers sont contagieux dans une même espèce, la contagion ne paraît s'effectuer que dans des cas très rares, lorsque, sans doute, on trouve réalisées des conditions de réceptivité spéciale sur lesquelles nous n'avons actuellement aucune notion précise. Les résultats de l'expérimentation chez les animaux sont d'ailleurs d'accord avec les résultats négatifs qu'avait obtenus Alibert en s'inoculant à lui-même et en inoculant à quatre autres individus sains des produits cancéreux.

Les défenseurs de la théorie psorospermique du cancer peuvent objecter, à propos des insuccès fournis par les

inoculations chez les animaux, que la contagion ne s'effectue pas directement, mais, par l'intermédiaire des parasites qu'ils décrivent, après que ces parasites ont atteint, en dehors de l'organisme, dans le cycle de leur évolution, un stade jusqu'ici inconnu ; toutefois il nous semble que cette conception ne s'accorde pas très facilement avec les faits indiscutables d'auto-inoculation directe du cancer ni avec les faits de propagation à distance et de généralisation.

En effet, quand on prend, sur un individu cancéreux, un fragment de son propre cancer, et qu'on vient le greffer sur lui-même dans un point du corps jusque-là indemne, comme l'ont fait Hahn et le chirurgien anonyme dont M. Cornil a publié les expériences, comme on peut le faire involontairement dans les ablations chirurgicales de tumeurs malignes, ce fragment greffé continuera à vivre sinon toujours, au moins dans beaucoup de cas, et, en se développant, il donnera naissance à un nouveau foyer néoplasique, et cela quel que puisse être le stade des éléments qu'on considère comme les agents de l'infection cancéreuse.

Qu'on greffe, d'autre part, un fragment identique en un point quelconque d'un organisme absolument sain, il ne donnera, dans l'immense majorité des cas, aucun résultat analogue, il cessera de vivre et de s'accroître, alors que cependant les conditions étaient les mêmes que dans le cas précédent, au point de vue du stade des éléments considérés comme parasitaires.

De même, si ces éléments ne se rencontrent pas dans les tumeurs cancéreuses dans des conditions telles qu'ils puissent assurer l'inoculation directe du cancer, il faudrait admettre alors que les localisations cancéreuses secondaires sont le résultat, non pas d'émigrations directes issues de la tumeur

primitive, mais d'une infection incessamment renouvelée par des agents venus de l'extérieur. Or, il est bien évident que c'est le cancéreux qui s'infecte lui-même, et ce que l'on peut affirmer, d'après les résultats des expériences d'inoculation, c'est qu'il ne doit pas aussi facilement contaminer directement ses semblables.

Un autre argument, sur lequel reviennent constamment les partisans de la contagion du cancer, consiste à comparer sans cesse le cancer à la tuberculose et à rappeler, à ce propos, les résistances qui se sont produites, devant l'évidence même, lorsque Villemin a fourni la démonstration expérimentale de la nature infectieuse et contagieuse de la tuberculose. Mais ces résistances, on doit le reconnaître, bien excusables à l'époque où elles se sont manifestées, ne sauraient se renouveler aujourd'hui, devant des preuves aussi indiscutables que celles qu'apportait Villemin. Personne ne songe à en demander autant pour le cancer et d'ailleurs personne n'est actuellement en état d'en fournir de semblables en ce qui concerne la contagion du cancer. Quand, en effet, dans nos laboratoires, on inocule à des cobayes ou à des lapins des produits tuberculeux, l'inoculation produit ses effets pour ainsi dire à coup sûr ; or, quand on inocule du cancer dans les mêmes conditions, en règle générale on n'obtient absolument aucun résultat.

Pour ce qui concerne la *théorie parasitaire du cancer*, et particulièrement la théorie psorospermique, nous croyons qu'elle ne repose actuellement sur aucun fait nettement établi par l'anatomie pathologique. Les quelques résultats positifs qu'on a pu avoir à la suite d'inoculations n'apportent pas davantage une preuve absolue en faveur de cette théorie, et les arguments des partisans de la théorie opposée subsistent avec toute leur valeur, attendu que, dans les cas où l'on

a réussi à produire des tumeurs cancéreuses expérimentales, dans une même espèce animale, on a inoculé en réalité des cellules cancéreuses, accompagnées ou non des agents parasitaires dont on a cherché à démontrer l'existence ; on pourrait donc, au besoin, en attendant une démonstration rigoureuse de la nature parasitaire des éléments sur lesquels l'accord n'a pu se faire, se demander si les cellules cancéreuses ne sont pas les seuls agents de l'infection. Enfin, comme l'a fait remarquer M. Brault dans un remarquable travail qu'il a consacré à ce sujet, en 1885, les connaissances que nous avons pu acquérir sur les réactions que déterminent dans les tissus les agents parasitaires ne nous ont pas encore fourni d'exemple susceptible de démontrer que ces réactions des tissus vis-à-vis de certains parasites puissent aboutir, comme dans les cancers épithéliaux, à une néoformation de tissu épithélial.

En résumé, la question de l'étiologie des cancers est encore à résoudre entièrement, et, pour ce qui concerne la nature parasitaire des néoplasmes malins, il serait encore prématuré d'affirmer aussi bien que de nier.

EXPÉRIENCES D'INOCULATIONS
DE L'HOMME AUX ANIMAUX

Expériences I et II.

Le 13 juillet 1891, sur un vieux chien, inoculation, dans le tissu cellulaire de la région axillaire gauche, d'un fragment de sarcome à petites cellules enlevé une heure auparavant.

On fait d'autre part au même chien une injection intra-veineuse de 8 centimètres cubes de liquide obtenu en triturant des fragments du même sarcome dans du bouillon stérile.

On note les jours suivants une induration profonde de la région malade, qui diminue ensuite progressivement, et lorsque le 10 octobre on sacrifie l'animal, qui avait considérablement engraissé et se portait fort bien, on ne trouve rien dans la région axillaire gauche qui puisse être reconnu comme représentant le fragment inclus et on ne constate aucune lésion dans les organes thoraciques et abdominaux.

Expérience III.

Le 7 août 1891, un vieux chien de petite taille reçoit dans le péritoine cinq fragments d'un demi-centimètre cube environ, provenant d'un carcinome du sein, enlevé chez une femme une heure auparavant.

Sacrifié le 31 janvier 1892 ; rien dans les organes thoraciques ; dans l'abdomen, on retrouve les fragments inclus, enkystés dans le grand épiploon ou le mésentère ; ces fragments, examinés au microscope, se montrent constitués essentiellement par une

masse amorphe, finement granuleuse, dépourvue de noyaux colorables par les réactifs, et dans laquelle la structure primitive du néoplasme n'est plus reconnaissable.

Expérience IV.

Le 9 octobre 1891, on injecte, dans le tissu cellulaire sous-cutané de la lèvre inférieure d'un chien, un centimètre cube de bouillon stérile tenant en suspension des fragments d'un épithélioma de la lèvre inférieure, quatre heures après l'ablation de la tumeur.

L'animal est suivi pendant quatre mois, sans qu'on puisse noter rien d'apparent au niveau du point sur lequel l'injection a porté ; il est sacrifié le 31 janvier 1892 ; la lèvre inférieure, examinée sur des coupes totales en séries, ne présente rien d'anormal.

Expérience V.

Le 28 octobre 1891, sur une chienne de forte taille, injection, dans la saphène interne, de 10 centimètres cubes d'un liquide tenant en suspension des fragments d'un papillome de la langue, enlevé quelques heures auparavant. La chienne est sacrifiée le 30 janvier 1892 ; aucune lésion dans les organes thoraciques et abdominaux.

Expérience VI.

On injecte, dans la saphène interne d'une vieille chienne de petite taille, le 10 novembre 1891, dix centimètres cubes d'une bouillie obtenue en broyant dans du bouillon stérile des fragments d'épithélioma pavimenteux lobulé à globes épidermiques, renfermant de nombreuses figures pseudo-coccidiennes (épithélioma du dos de la main avec ganglions axillaires).

La chienne est sacrifiée en septembre 1892. Résultat négatif.

Expérience VII.

Le 8 décembre 1891, sur une chienne de forte taille, grattage du vagin à la curette et injection dans le vagin d'une bouillie obtenue en broyant des fragments d'un épithélioma utérin, provenant d'une opération faite quelques instants auparavant. Huit jours plus tard, les parois du vagin présentent une surface rugueuse, inégale, déchiquetée par places. Le 8 janvier 1892, on ne sent plus rien d'anormal au toucher, et, le 30 janvier, l'animal ayant été sacrifié, on ne trouve aucune lésion de la muqueuse vaginale et utérine.

Expérience VIII.

Le 29 novembre 1892, incision de la vaginale droite d'un vieux chien de moyenne taille, grattage des deux feuillets de la séreuse à la curette tranchante, avec plaie du testicule, puis injection dans la vaginale d'un centimètre cube de suc obtenu par râclage de la surface de section d'un sarcome du testicule enlevé quelques minutes auparavant. Le 24 décembre, rien d'appréciable à la palpation.

Animal sacrifié 10 mois après l'inoculation. Résultat négatif.

Expérience IX.

Le 30 avril 1891, inclusion, dans le tissu cellulaire sous-cutané d'un lapin de 1,800 grammes, d'un petit fragment de lymphadénome du cou enlevé quelques heures auparavant. Mort le 20 mai, très amaigri, sans cause déterminée ; pas de lésions appréciables dans les différents organes. Le noyau inclus sous la peau est encapsulé dans une gangue inflammatoire ; la pièce, n'ayant pas été conservée, n'a pu être examinée.

Expérience X.

Le 30 avril 1891, inclusion, dans le tissu cellulaire sous-cutané d'un lapin de 2,500 grammes, d'un fragment provenant de la même

tumeur que pour l'expérience précédente. On sent sous la peau, pendant quelques semaines, au point d'implantation, un nodule assez volumineux, qui décroît ensuite progressivement. L'animal est sacrifié le 19 août; pas de lésions viscérales; le fragment inclus est enkysté, roulant librement sous la peau; on ne trouve, à l'examen microscopique, qu'une masse amorphe, granuleuse, sans noyaux colorables par les réactifs ordinaires, sauf à la périphérie, constituée par des couches concentriques de tissu fibreux, renfermant un assez grand nombre de cellules rondes.

Expérience XI.

Un lapin de 1900 grammes reçoit, le 15 juillet 1891, une injection intra-veineuse de 2 centimètres cubes de bouillon stérile, tenant en suspension des produits de râclage d'un sarcome, enlevé une heure auparavant. Sacrifié le 28 février 1892. Résultat négatif.

Expérience XII.

Lapin de 1900 grammes. — Le 5 août 1891, injection intra-veineuse de 2 centimètres cubes d'un liquide préparé en broyant dans du bouillon stérile des fragments d'un chondrome de la parotide, enlevé cinq heures auparavant. Sacrifié le 17 décembre 1891. Résultat négatif.

Expérience XIII.

Lapin de 2,250 grammes. — Le 5 août 1891, injection intra-veineuse faite dans les mêmes conditions que pour l'expérience précédente. Sacrifié le 30 janvier 1892. Résultat négatif.

Expérience XIV.

Lapin de 3,300 grammes. — Le 7 août 1891, injection intra-veineuse de 2 centimètres cubes d'un bouillon stérile dans lequel

on a broyé des fragments d'un carcinome du sein enlevé quelques instants auparavant. Sacrifié le 28 janvier 1892; rien à noter dans les viscères thoraciques et abdominaux.

Expérience XV.

Lapin de 1,750 grammes. — Le 7 août 1891, injection intra-veineuse de 2 centimètres cubes du liquide employé pour l'expérience précédente. Sacrifié le 28 février 1892 ; résultat négatif.

Expérience XVI.

Lapin de 2,300 grammes. — Le 28 octobre 1891, injection intra-veineuse de bouillon stérile dans lequel on a broyé des fragments d'un papillome de la langue, enlevé quelques heures auparavant. Malgré l'ablation des couches superficielles de la tumeur, pour diminuer les chances d'infection, l'animal meurt en 24 heures de septicémie suraiguë, avec épanchement à staphylocoques dans le péricarde, la plèvre et le péritoine.

Expérience XVII.

Lapin de 3,200 grammes. — Le 10 novembre 1891, injection intra-veineuse de cinq centimètres cubes de bouillon stérile tenant en suspension, après broiement, des particules provenant d'un épithélioma du dos de la main, avec propagation aux ganglions de l'aisselle, dont des fragments ont été mélangés à ceux de la tumeur primitive (pièces fraîches employées immédiatement après l'amputation de l'avant-bras et le curage de l'aisselle). L'animal est sacrifié le 28 janvier 1893 ; rien dans les organes, à part quelques noyaux inflammatoires dans le foie.

Expérience XVIII.

Lapin de 2,900 grammes. — Le 10 novembre 1891, injection intra-veineuse faite avec le liquide ayant servi à l'expérience précédente. Sacrifié six mois plus tard. Résultat négatif.

Expérience XIX.

Lapin de 2.800 grammes. — Le 9 décembre 1891, injection intra-veineuse de cinq centimètres cubes d'un liquide obtenu en broyant dans du bouillon stérile des fragments d'un carcinome du sein enlevé une demi-heure auparavant. L'animal est sacrifié le 28 janvier 1893; son poids n'est pas modifié d'une façon importante; on trouve seulement dans le foie quelques granulations qui, d'après l'examen microscopique, sont simplement d'origine inflammatoire.

Expérience XX.

Lapin de 2,100 grammes. — Le 9 décembre 1891, injection intra-veineuse de cinq centimètres cubes du liquide employé dans l'expérience précédente. Sacrifié ls 2 août 1892 ; poids : 2,400 grammes ; pas de lésions appréciables dans les viscères thoraciques et abdominaux.

Expérience XXI.

Un cobaye adulte reçoit dans le péritoine, le 5 août 1891, deux centimètres cubes d'une bouillie épaisse obtenue en broyant dans de l'eau distillée des fragments d'un chondrome de la parotide. Sacrifié le 17 novembre 1892 ; rien à noter dans les viscères abdominaux et thoraciques.

Expérience XXII.

Un cobaye de moyenne taille reçoit, comme le précédent, le 5 août 1891, une injection intra-péritonéale de 2 centimètres cubes

d'un liquide tenant en suspension de nombreux fragments de chondrome de la parotide. Sacrifié le 30 janvier 1892 ; résultat négatif.

Expérience XXIII.

Le 7 août 1891, on injecte dans le péritoine d'un cobaye 2 centimètres cubes de bouillon stérile tenant en suspension les produits de râclage d'un carcinome de la mamelle, enlevé quelques instants auparavant ; l'animal meurt le 6 novembre 1891 ; on trouve dans le mésentère 4 nodules, gros comme une tête d'épingle, et constitués en grande partie par du tissu inflammatoire développé autour d'une masse amorphe, représentant vraisemblablement un des fragments tenus en suspension dans le liquide injecté et ayant subi une dégénérescence complète.

Expérience XXIV.

Le 7 août 1891, injection intra-péritonéale, chez un cobaye, dans les mêmes conditions que pour l'expérience précédente. Sacrifié le 28 février 1892 ; on ne trouve aucune lésion.

Expérience XXV.

Lapin de 2,700 grammes. — Le 7 juin 1891, injection intraveineuse de 2 centimètres cubes de liquide obtenu en triturant dans de l'eau distillée des fragments d'un sarcome volumineux de la vulve d'une chienne (observation D). Sacrifié le 19 décembre. Résultat négatif.

Expériences XXVI-XXIX.

Quatre vieux rats reçoivent, le 7 juin 1892, dans le tissu cellulaire de la région inguinale, 1 à 2 centimètres cubes d'une bouillie sarcomateuse provenant de la chienne ayant servi à l'expérienc précédente.

Les animaux sont sacrifiés successivement le 17 août 1891, le 8 septembre 1891, le 1er janvier 1892 et le 31 janvier 1892. Résultats négatifs.

EXPÉRIENCES D'INOCULATIONS CHEZ LES ANIMAUX AVEC DES NÉOPLASMES PROVENANT D'ANIMAUX DE LA MÊME ESPÈCE.

Expériences XXX et XXXI.

Le 27 avril 1891, on inclut, dans la cavité péritonéale d'un vieux chien de grande taille, deux fragments gros comme une petite noisette, provenant d'un *épithélioma pavimenteux à globes épidermiques du chien*, enlevé quelques heures auparavant, à l'Ecole d'Alfort (Observation A).

Le même chien reçoit dans sa vaginale gauche un petit fragment du même épithélioma pavimenteux et deux fragments d'une tumeur kystique de la mamelle, de nature épithéliomateuse, enlevée également, le matin du même jour, à l'Ecole d'Alfort.

Les jours suivants, on sent, au niveau de l'extrémité inférieure du testicule, un noyau adhérent à la glande, du volume d'un gros pois.

Le 13 juin, le testicule gauche est considérablement augmenté de volume et paraît deux ou trois fois plus gros que le testicule droit. Cette différence de volume tend ensuite à disparaître, et le 2 août, le testicule gauche n'est guère plus volumineux que le testicule droit, mais il est notablement induré, et l'on sent en outre des bosselures irrégulières au niveau de l'épididyme.

Le 28 septembre, le testicule gauche est manifestement atrophié. On l'enlève le 21 octobre, et l'on trouve la glande réduite à l'état d'un noyau du volume d'une noisette, enveloppé dans une gangue fibreuse se confondant à la périphérie avec les deux feuillets de la vaginale fusionnés l'un avec l'autre. Le chien est d'ailleurs en parfaite santé.

Sur des coupes transversales du testicule atrophié, on retrouve dans le tissu fibreux périphérique deux noyaux finement granuleux, ne se colorant pas par les réactifs, et qui représentent vraisemblablement les débris des fragments greffés.

Expériences XXXII et XXXIII.

Le 29 avril 1891, un chien de forte taille reçoit dans la vaginale du côté gauche deux petits cubes de trois à quatre millimètres de côté, pris au milieu d'une *tumeur kystique de la mamelle*, enlevée six heures auparavant chez une chienne, et que l'examen histologique nous a montrée être constituée par de l'*épithélioma cylindrique*. (Observation B).

On fait sur le même chien, avec des fragments de la même tumeur, des greffes sous-cutanées, dans la région thoracique gauche.

Les jours suivants on sent à la face interne du testicule un noyau gros comme une petite noisette, adhérent à la glande. Le 16 mai, ce noyau paraît déjà notablement diminué de volume. On traumatise fortement le testicule à ce niveau, et les jours suivants on observe une tuméfaction énorme de la glande, qui est très douloureuse à la pression. Les signes d'orchite s'atténuent progressivement, et le 6 juin on retrouve encore le noyau occupant la partie moyenne de la face interne du testicule, mais il n'est guère plus gros qu'une lentille; l'épididyme est augmenté de volume, et irrégulièrement bosselé.

Le 8 janvier 1892, on pratique la castration du côté de l'inclusion. On trouve seulement une forte adhérence fibreuse entre les deux feuillets de la vaginale, au niveau de la partie moyenne de la face interne du testicule ; il n'existe aucune trace des fragments greffés et la glande est absolument normale.

Le 31 janvier 1892, l'animal est sacrifié. On ne trouve rien de particulier au niveau des greffes sous-cutanées de la région thoracique, entièrement résorbées. Rien dans les viscères thoraciques et abdominaux.

Expérience XXXIV.

Le 27 mai 1891, on inclut dans le tissu cellulaire sous-cutané de la région lombaire d'un vieux chien, un peu en dehors de la ligne médiane, une dizaine de petits fragments, de 2 à 3 millimètres de côté, pris avec un rasoir flambé au centre d'une tumeur grosse comme une noix, enlevée une heure et demie auparavant sur le jarret d'un vieux chien, et que l'examen histologique a montré être un *fibrosarcome*. (Observation C).

Le 5 juin, toute induration a disparu au niveau des inclusions et on ne sent aucun noyau témoignant de la persistance des fragments greffés.

Le 31 janvier 1892, l'animal est sacrifié, et l'on ne trouve dans la région lombaire, autour de la cicatrice cutanée, aucune trace du tissu fibro-sarcomateux transplanté.

OBSERVATION D. — Sarcome à petites cellules.

6 juin 1891. Chienne bull-dog, âgée de cinq ans environ, porte une tumeur ulcérée, du volume des deux poings, occupant toute la région inguinale gauche et la partie adjacente de la face interne de la cuisse. D'après les renseignements qui nous sont fournis par M. Malherbe, médecin-vétérinaire, auquel nous devons la série d'expériences que nous allons résumer, le point de départ de la tumeur paraît avoir été au niveau de la partie supérieure de la grande lèvre gauche, et le début remonte à six mois environ. L'animal a considérablement maigri depuis un mois surtout, et refuse tout aliment.

Le 7 juin des fragments sont prélevés à la périphérie de la tumeur, dans les parties non ulcérées, et servent à faire un certain nombre d'inoculations à d'autres animaux de la même espèce et d'espèces différentes; on fait également, à l'aide de quelques-uns de ces fragments, des greffes sur l'animal porteur de la tumeur, notamment dans le tissu cellulaire sous-cutané, au niveau de la deuxième mamelle thoracique droite, et dans le tissu cellulaire de l'aisselle du côté gauche.

Le lendemain 8 juin, on prélève de nouveaux fragments sur la tumeur pour une seconde série d'expériences, et l'animal meurt au cours de l'opération.

Il n'existe aucune généralisation dans les viscères. L'examen histologique montre qu'il s'agit d'un *sarcome pur à petites cellules.*

Expérience XXXV.

Le 7 juin 1891, on inclut, dans la vaginale droite d'un vieux chien, un fragment de sarcome spontané du chien (Observation D).

Les jours suivants, on note un épanchement assez considérable dans la vaginale ; cet épanchement se résorbe progressivement, et le 4 juillet, on sent un petit noyau adhérent au niveau de la queue de l'épididyme. Ce noyau, qui atteint le 2 août le volume d'une petite noisette, diminue ensuite progressivement, et le 31 janvier 1892, lorsque l'animal est sacrifié, on trouve seulement, au niveau de la queue de l'épididyme, un noyau adhérent, du volume d'une

lentille, qui, au microscope, se montre presque exclusivement constitué par du tissu fibreux, avec une masse centrale amorphe, correspondant vraisemblablement aux débris du fragment sarcomateux greffé.

Expérience XXXVI.

Le 7 juin 1891, on transplante, dans le tissu cellulaire sous-cutané de la région inguinale gauche d'une vieille chienne, un fragment, d'un demi centimètre cube environ, de sarcome spontané de chien (Observation D.) Pendant quinze à vingt jours, on sent très nettement le fragment inclus, formant une masse allongée, du volume d'une petite noisette, adhérant aux parties voisines. Le 5 juillet, il reste encore un peu d'induration du tissu cellulaire sous-cutané, mais il n'y a déjà plus de noyau appréciable, correspondant au fragment transplanté. L'animal est sacrifié le 30 janvier 1892, et l'on constate la résorption complète de la greffe sarcomateuse ; rien dans les viscères thoraciques et abdominaux.

Expérience XXXVII.

Le 8 juin 1891, on inclut, dans le péritoine d'un chien griffon de moyenne taille, une vingtaine de fragments prélevés à la périphérie d'un volumineux sarcome spontané du chien (Observation D).

Mort le 11 juin de péritonite généralisée. On trouve dans le mésentère trois noyaux volumineux, dont un atteint les dimensions d'une noix, et qui, examinés au microscope, se montrent constitués essentiellement par une masse inflammatoire, englobant un certain nombre des fragments sarcomateux inclus dans le péritoine et déjà nécrosés.

Expérience XXXVIII.

Le 8 juin 1891, on transplante dans le tissu cellulaire sous-cutané de la région inguinale et dans le tissu cellulaire profond de

la région axillaire d'un vieux chien des fragments pris à la périphérie de la tumeur sarcomateuse ayant servi aux expériences précédentes. Phlegmon diffus du membre supérieur gauche, consécutif à la transplantation des fragments sarcomateux secondairement infectés, après la première série d'expériences faites le 7 juin. Mort le 12 juin.

Expérience XXXIX.

Le 8 juin 1891, injection, dans la saphène interne d'un chien de moyenne taille, de 2 centimètres cubes de liquide stérile, dans lequel on a trituré des fragments de sarcome spontané de chien (Observation D). Sacrifié le 30 janvier 1892 ; l'animal est très gras; on ne trouve rien dans les viscères thoraciques et abdominaux.

OBSERVATION E. — Epithélioma pavimenteux tubulé.

14 juin 1892. Vieux caniche porteur d'une tumeur ulcérée de la peau, du volume d'une pomme, siégeant dans la région sus-auriculaire gauche, où elle est implantée par un pédicule assez large. L'ulcération occupe toute la partie centrale de la tumeur; elle donne lieu à un écoulement sanieux assez abondant et à des hémorrhagies fréquentes.

Le 18 juin, la tumeur, adhérente à l'aponévrose sous-jacente, est enlevée au thermocautère. L'animal qui, depuis quelques jours, était considérablement affaibli et refusait tout aliment, meurt dans la nuit.

L'examen histologique de la tumeur nous montre qu'il s'agit d'un *épithélioma pavimenteux tubulé.*

EXPÉRIENCE XL.

Le 17 juin 1892, chez un vieux chien, on gratte à la curette tranchante, après incision de la peau, la face profonde du derme, au niveau des deux premières mamelles abdominales et dans la région inguinale gauche. Les petites plaies sont réunies par un crin de Florence et une couche de collodion iodoformé.

Le lendemain, par de nouvelles incisions faites au niveau des régions traumatisées, on introduit sous la peau des fragments de la tumeur épithéliomateuse qu'on vient d'enlever sur le chien de l'observation précédente. Les jours suivants, suppuration au niveau de la région inguinale et élimination des fragments greffés; induration au niveau des mamelles, sans suppuration, et disparition progressive de l'induration. Le 24 décembre on ne sent rien à la palpation, au niveau des points greffés.

Animal sacrifié quatorze mois après le début de l'expérience. Résultat négatif.

Expérience XLI.

Le 18 juin 1892, des inclusions sous-cutanées sont faites chez un vieux chien, dans les mêmes conditions que pour l'expérience précédente, mais la suppuration s'établit dès le surlendemain. (La tumeur épithéliomateuse qui a servi à pratiquer ces greffes était infectée comme on l'a vu plus haut, et il avait été difficile, malgré toutes les précautions prises, de prélever à la périphérie de la tumeur des fragments n'ayant aucun rapport de continuité avec la cavité ulcérée).

Expérience XLII.

Un chien de moyenne taille reçoit, le 18 juin 1892, une injection intra-veineuse de cinq centimètres cubes de bouillon stérile dans lequel on a broyé des fragments pris à la périphérie de l'épithélioma ulcéré du chien de l'observation E.

Sacrifié le 5 octobre 1892. Résultat négatif.

OBSERVATION F.— Epithélioma cylindrique de la mamelle.

4 mars 1892. Petite chienne terrier, âgée de 10 ans environ. Présente, au niveau de la dernière mamelle abdominale du côté droit, une tumeur du volume d'une petite pomme, dont le début paraît remonter à deux ans environ. On sent nettement un paquet ganglionnaire dans la région inguinale droite.

On enlève la tumeur et les ganglions. Suture au crin de Florence, pansement au collodion iodoformé. Réunion par première intention. L'animal a été suivi pendant quelques mois par MM. Benjamin et Baillet, à l'obligeance desquels nous devons une grande partie de nos matériaux d'expériences, et il ne paraît pas s'être produit de récidive.

L'examen histologique nous montre qu'il s'agit d'un épithélioma cylindrique.

Expérience XLIII.

Le 4 mars 1892, chez une chienne de grande taille, qui était encore en lactation quinze jours auparavant, on inclut, par une incision latérale faite au niveau de la deuxième mamelle thoracique gauche et de la deuxième mamelle abdominale droite, des produits de râclage de la tumeur mammaire se rapportant à l'observation précédente et qui vient d'être enlevée quelques instants auparavant. Suture au crin de Florence.

Les noyaux inflammatoires que l'on constate, les jours suivants, au niveau des inclusions, commencent à diminuer de volume du quinzième au vingtième jour, et ont disparu complètement au commencement du mois de mai.

L'animal meurt de broncho-pneumonie, le 12 décembre 1892. Résultat négatif.

Expérience XLIV.

Le 4 mars 1892, chez un chien de forte taille, injection intraveineuse de 5 centimètres cubes d'un liquide stérile, chargé de produits de râclage de la tumeur mammaire ayant servi à l'expérience précédente.

L'animal est sacrifié huit mois après l'injection. On ne trouve aucune lésion dans les organes thoraciques et abdominaux.

Expérience XLV.

Le 4 mars 1892, ensemencement au niveau de la deuxième mamelle abdominale droite d'une vieille chienne, dans les mêmes conditions que pour l'expérience précédente. On assiste, là encore, à l'évolution d'un noyau inflammatoire, qui disparaît ensuite peu à peu, pour ne plus laisser de traces.

Le 1er mai 1892, la chienne met bas quatre petits, qui meurent le surlendemain, sans qu'on trouve rien de particulier dans les différents organes.

L'animal meurt le 18 décembre, avec des phénomènes paralytiques. Il ne reste rien des greffes du 4 mars.

Expérience XLVI.

Le 4 mars 1892, on inclut, dans la cavité péritonéale d'un vieux chien, deux ou trois centimètres cubes de bouillie épaisse obtenue en broyant des fragments de la tumeur de l'observation F.

Huit mois plus tard, on retrouve dans le mésentère un certain nombre de petits noyaux qui, au microscope, se montrent constitués par du tissu inflammatoire développé autour d'un tissu central amorphe, représentant les débris inclus.

Expérience XLVII.

Le 4 mars 1892, avec un fragment de la tumeur mammaire qui vient de servir aux expériences précédentes, on fait une inclusion dans la vaginale gauche d'un vieux chien, en traumatisant le testicule en plusieurs points.

Mort le 5 septembre, avec des hémorrhagies intestinales abondantes. Du côté du testicule, on trouve seulement des adhérences entre les deux feuillets de la vaginale.

OBSERVATION G. — Epithélioma cylindrique de la mamelle.

15 juillet 1892. Vieille chienne présentant une tumeur dure, ulcérée, du volume du poing, développée aux dépens de la deuxième mamelle abdominale du côté droit. Très amaigrie, refuse tout aliment. Le 21 juillet, ablation de la tumeur ; l'animal meurt quelques instants après.

On trouve, disséminés dans les deux poumons, une dizaine de noyaux néoplasiques, dont la plupart ont les dimensions d'une lentille, le plus volumineux étant gros comme une petite noisette. On ne constate pas de généralisation dans les autres viscères.

A l'examen histologique, le néoplasme offre tous les caractères d'un épithélioma cylindrique, avec nombreuses formations kystiques dans lesquelles on trouve une prolifération épithéliale active.

Expériences XLVIII-LI.

Le 21 juillet, immédiatement après l'ablation de la tumeur précédente, on fait, avec des fragments de cette tumeur, des greffes multiples au niveau des mamelles, chez quatre vieilles chiennes ; résultats négatifs, après trois, quatre, six et sept mois.

Expérience LII.

Le 21 juillet, chez une chienne *en lactation*, au niveau de l'avant-dernière mamelle abdominale droite et de la dernière mamelle abdominale du côté gauche, après dilacération des glandes, inclusion de fragments de la tumeur de l'observation G. On note jusqu'au milieu d'août la persistance d'une masse dure, mamelonnée, assez volumineuse, au niveau de la dernière

mamelle abdominale gauche; le 8 septembre, on ne sent plus qu'un petit noyau, du volume d'une lentille, et ce noyau finit lui-même par disparaître.

Sept mois après les inoculations, on ne constate rien d'anormal à la palpation.

Expérience LIII.

Le 21 juillet, chez un vieux chien, injection intra-veineuse de cinq centimètres cubes de bouillon stérile tenant en suspension des produits de broiement de la tumeur de l'observation G.

Résultat négatif.

OBSERVATION H. — 21 juillet 1892.

Vieux caniche porteur d'une tumeur ulcérée, saignante, champignonneuse, du volume d'une petite pomme, occupant l'extrémité de la verge devenue absolument méconnaissable et faisant saillie au dehors du fourreau ; le méat, qu'on retrouve à la partie inférieure de cette masse végétante, est considérablement rétréci, et l'urine ne s'écoule qu'en bavant, goutte par goutte.

Le 21 juillet 1892, amputation de la verge au thermocautère. L'exploration de la cavité du fourreau montrant alors l'existence sur sa face interne d'un grand nombre de petites végétations molles, le fourreau est fendu sur la ligne médiane, au thermocautère, jusqu'à sa base.

Dès le soir même, le chien urine parfaitement, et le 30 septembre, il n'y a aucune récidive du côté de la verge ; l'état du fourreau est stationnaire.

A l'examen histologique, la tumeur de la verge et les granulations du fourreau présentent une structure qui les rapprochent plutôt des *lésions de nature inflammatoire* que des néoplasmes proprement dits.

EXPÉRIENCE LIV.

Le 15 décembre 1892, on excise, sur le chien de l'observation précédente, quelques-unes des végétations du fourreau, et on les inclut, *sur le même animal*, au niveau de la marge de l'anus, dans le tissu cellulaire sous-cutanéo-muqueux, et au niveau de la dernière mamelle thoracique, dans le tissu cellulaire sous-cutané.

Mort, par pneumonie, le 6 janvier 1893. On ne peut retrouver les fragments greffés, au milieu du tissu cellulaire induré. Aucune récidive du côté de la verge ; l'état du fourreau est notablement amélioré.

Expérience LV.

Le 20 juillet, grattage, à la curette tranchante, de la verge et de la face interne du fourreau d'un vieux chien.

Le lendemain, nouveau grattage et inclusion dans le fourreau de produits de râclage provenant de l'amputation de la verge pratiquée quelques instants auparavant sur le chien de l'observation II.

Les jours suivants on sent une masse indurée sur la paroi inférieure du fourreau.

Le 14 août, l'animal meurt avec des symptômes rappelant ceux de la rage paralytique. On ne trouve aucune lésion appréciable sur la verge et les parois du fourreau.

Expérience LVI.

Le 21 juillet, chez une chienne de petite taille, après grattage du vagin à la curette, on y injecte des produits de râclage de même provenance que ceux qui ont servi à l'expérience précédente.

Six mois plus tard, résultat négatif.

Expérience LVII.

Le 20 juillet, grattage d'un vagin de chienne à la curette, et le lendemain injection comme pour l'expérience précédente.

Le 30 septembre on sent encore quelques rugosités sur la muqueuse de la paroi postérieure du vagin. A la fin d'octobre, la muqueuse est lisse dans toute son étendue et ne présente aucune lésion appréciable.

Expérience LVIII.

Le 21 juillet, on inclut dans le péritoine d'un vieux chien des fragments de végétations de la verge et du fourreau de la verge du chien de l'observation II.

Mort accidentelle un mois après l'inoculation. Résultat négatif.

Expérience LIX.

Le 21 juillet, on inclut dans la vaginale droite d'un chien, après grattage des deux feuillets de la séreuse, quelques petits fragments des végétations de l'observation H.

On sent pendant quelques semaines, au niveau de la queue de l'épididyme, un noyau gros comme une petite noisette, qui diminue ensuite et finit par disparaître complètement, vers la fin de septembre.

Résultat négatif constaté après six mois, l'animal ayant été sacrifié.

Expériences LX et LXI.

Le 21 juillet, on fait, avec les mêmes végétations que pour les expériences précédentes, des inclusions multiples sous la peau de deux vieux chiens, sacrifiés l'un, deux mois, l'autre, six mois après l'inoculation. Les greffes ont été complètement résorbées.

Expérience LXII.

Uue chienne de petite taille reçoit, le 21 juillet 1892, dans la saphène interne du côté droit, une injection de cinq centimètres cubes de bouillon tenant en suspension de très petits fragments des végétations du chien de l'observation H.

Morte le 29 novembre 1892 ; aucune lésion dans les viscères thoraciques et abdominaux.

OBSERVATION K.

10 octobre 1892. Chien cachectique, porteur de deux loupes, dont une, volumineuse, siégeant sur le côté droit de la région frontale, est ulcérée superficiellement. Présente au niveau de l'extrémité de la verge, une masse champignonneuse, tout à fait semblable à celle du chien de l'observation H.

Le 12 octobre 1892, le fourreau étant incisé, on trouve sa surface interne tapissée d'un semis de granulations végétantes et une masse bourgeonnante, du volume d'une amande, engainant la verge à sa base. Amputation de l'extrémité de la verge.

Mort le 15 octobre. On trouve, à l'autopsie, des traces d'endocardite récente sur la valvule mitrale ; petites granulations, dures à la coupe, atteignant le volume d'une lentille, disséminées dans les poumons ; reins scléreux, avec infarctus anciens cicatrisés. Rien dans les autres organes.

L'examen histolologique des pièces se rapportant à cette observation n'a pas été fait.

Expérience LXIII.

Le 12 octobre 1892, introduction, dans le fourreau de la verge d'un vieux chien après grattage à la curette, de fragments prélevés sur les masses bourgeonnantes de la verge du chien de l'observation K.

1er février 1893. On ne trouve rien d'anormal dans le fourreau de la verge et sur la verge. Résultat négatif.

OBSERVATION M.

Vieille chienne présentant deux tumeurs pédiculées faisant saillie à la vulve, insérées sur la partie antérieure du vagin par un pédicule étroit. La plus grosse, légèrement ulcérée superficiellement, a le volume d'une noix, la plus petite atteint à peine le volume d'une noisette. On constate, en outre, l'existence d'une troisième tumeur, plus profondément située, siègeant également sur la paroi antérieure du vagin, moins nettement pédiculée.

Le 28 juin 1892, ablation de trois tumeurs ; guérison radicale.

L'animal meurt de bronchopneumonie le 17 décembre 1892. Il n'existe aucune trace de récidive dans le vagin, dont les parois sont absolument lisses.

L'examen histologique nous a montré qu'il s'agissait simplement de *productions végétantes de nature inflammatoire.*

Expérience LXIV.

Le 27 juin on fait, chez une vieille chienne de grande taille, un grattage du vagin à la curette tranchante, et le lendemain, après un nouveau grattage, on injecte dans le vagin des produits de la trituration des tumeurs enlevées sur la chienne de l'observation M. On inclut en outre un fragment d'une de ces tumeurs au fond d'une petite plaie pratiquée au niveau d'une des grandes lèvres, et suturée ensuite avec un crin de Florence.

On assiste à l'évolution d'une tuméfaction inflammatoire de la grande lèvre qui a été le siège de l'inoculation, et qui, le 31 octobre, est ulcérée et donne lieu à un écoulement sanguinolent ; puis la guérison se fait spontanément, et le 2 décembre, il n'y a plus trace d'induration.

Morte le 20 décembre 1892. On trouve sur la paroi antérieure du vagin, à 6 ou 7 centimètres de la vulve, une petite production végétante, de nature inflammatoire, comme nous avons pu nous en assurer sur des coupes microscopiques.

Expérience LXV.

Le 27 juin 1892, chez une chienne de grande taille, grattage du vagin à la curette tranchante.

Le 28 juin 1892, inclusion d'un fragment de la même tumeur que dans l'expérience précédente, au fond d'une incision faite sur le bord muqueux de la grande lèvre droite, puis suture au crin de Florence. De plus, on injecte dans le vagin, après un nouveau grattage à la curette, quelques centimètres cubes de bouillie obtenue par broiement de fragments de la tumeur.

Le 9 septembre 1892, le vagin est rempli de végétations molles, à large base d'implantation, s'enlevant facilement avec le doigt (une de ces végétations, examinée au microscope, se montre exclusivement constituée par du tissu inflammatoire). Il existe, en outre, de petites végétations et une ulcération au niveau de l'inclusion faite à la grande lèvre. Ces végétations et cette ulcération de la vulve ont disparu complètement le 31 octobre ; quant aux végétations du vagin, elles ont considérablement diminué, et, le 13 décembre 1892, l'animal ayant été sacrifié, on ne trouve plus guère que deux ou trois végétations peu saillantes sur les parois du vagin; le microscope nous montre qu'il ne s'agit que de lésions inflammatoires.

Expérience LXVI.

Le 27 juin 1892, chez un vieux chien, grattage de la verge et de la face interne du fourreau à l'aide de la curette tranchante, et, le lendemain, ensemencement dans le fourreau, après un nouveau grattage, de fragments des tumeurs qui viennent de servir aux expériences précédentes.

Le 30 septembre, l'extrémité de la verge est tout à fait déformée, champignonneuse, ulcérée, et la face interne du fourreau est tapissée d'un grand nombre de végétations molles; sept mois après l'inoculation, les lésions sont stationnaires. Une des végétations, examinée au microscope, montre une structure purement inflammatoire.

Expérience LXVII.

Le 28 juin 1892, chez une chienne de moyenne taille, incision de la peau en dehors de la dernière mamelle thoracique du côté droit ; grattage à la curette de la face profonde de la peau au niveau du mamelon, puis inclusion sous-cutanée de fragments d'une des tumeurs de l'observation M. Résultat négatif.

Expérience LXVIII.

Le 28 juin, chez une vieille chienne de grande taille, dans le tissu cellulaire sous-cutané, au niveau de la deuxième mamelle thoracique droite, inclusion de deux petits fragments provenant des végétations de la chienne de l'observation M.

On peut suivre, pendant quelques semaines, l'évolution d'un noyau développé au niveau de la greffe et qui, au 20 août, atteint le volume d'un haricot, pour diminuer ensuite progressivement et disparaître complètement.

Expérience LXIX.

Le 28 juin, on fait, dans le péritoine d'un vieux chien, des inclusions de fragments des tumeurs de l'observation M. Résultat négatif, sept mois plus tard.

EXPÉRIENCES DE CONTROLE

Expérience LXX.

Le 24 juillet 1892, chez un vieux chien de moyenne taille, grattage à la curette de la verge et du fourreau, répété huit jours et quinze jours plus tard.

Dix jours après le dernier grattage, la cicatrisation est complète, et il n'existe aucune lésion inflammatoire.

Expériences LXXI et LXXII.

Dans le courant du mois de septembre, deux autres vieux chiens sont soumis, à plusieurs reprises, à un traitement semblable, et la cicatrisation se fait chaque fois avec la même rapidité, sans laisser ensuite la moindre trace.

Expérience LXXIII.

Du 20 décembre 1891 au 28 avril 1892, on fait, chez une petite chienne, tous les quinze jours en moyenne, un grattage du vagin à la curette tranchante, suivi d'introduction de suie dans le vagin, pour entretenir une inflammation chronique.

On obtient ainsi le développement de bourgeons inflammatoires mous, se déchirant sous le doigt, et n'ayant aucune tendance à durer ni à s'accroître. Dès qu'on laisse l'animal abandonné à lui-même, pendant quinze jours, toutes les lésions inflammatoires disparaissent dans cet intervalle et la muqueuse vaginale se cicatrise complètement.

EXPÉRIENCES D'INOCULATIONS CHEZ LE RAT

Expérience LXXIV.

Le 4 février 1892, on fait une incision au niveau de la deuxième mamelle thoracique droite d'un rat femelle, en lactation. et l'on suture la plaie au crin de Florence, après avoir inclus par cette incision de petits fragments d'une tumeur volumineuse développée spontanément chez un rat femelle.

Cette tumeur, du volume d'un œuf de poule, développée au niveau de la première mamelle abdominale du côté droit, se présentait sous la forme d'une masse multilobée, sillonnée de gros vaisseaux à sa surface, nettement encapsulée, et présentait, à l'examen microscopique, tous les caractères d'un fibrome de la mamelle.

L'animal porteur de la tumeur, étant mort pendant l'éthérisation, n'a pu être l'objet d'expériences ultérieures. Il n'y avait pas d'engorgements ganglionnaires, ni aucune lésion des organes thoraciques et abdominaux.

Le 23 mai, c'est-à-dire 3 mois et demi après la transplantation, on sent, au niveau de la deuxième mamelle thoracique droite, deux petits noyaux, mobiles sous la peau, adhérant l'un à l'autre, mais cependant parfaitement distincts.

Le 6 juin, ces noyaux ont doublé de volume, et par une incision de la peau d'un centimètre environ, on met à nu le plus gros de ces noyaux, du volume d'une petite amande, et l'on prélève sur ce noyau un fragment qui est greffé chez un rat femelle en lactation, mort le lendemain (Expér. LXXVIII).

Le 8 septembre, la tumeur expérimentale a considérablement augmenté, elle atteint le volume d'une grosse noix, elle est manifestement multilobée, et lorsqu'on fait une incision, pour prélever des fragments destinés à de nouvelles inoculations, on peut constater qu'elle est nettement encapsulée, sans adhérences solides aux parties

voisines. L'examen histologique d'un des fragments enlevés montre que la structure de la tumeur est identique à celle de la tumeur primitive.

L'animal meurt le 16 novembre 1892. Le poids de la tumeur est de *quarante grammes*; le poids de l'animal, sans la tumeur, est de *cent quinze grammes*.

La tumeur avait donc atteint près du tiers du poids total de l'animal, d'ailleurs très amaigri. Composée de deux lobes principaux, subdivisés eux-mêmes en nombreux lobes secondaires, dans toute son étendue, la tumeur exerçait une compression manifeste sur la partie antéro-latérale inférieure de la cage thoracique et l'hypocondre droit; elle n'avait contracté aucune adhérence solide avec la peau et les tissus sous-jacents. L'aspect de la tumeur, sur une section transversale, est celui d'un fibrome, avec une coloration blanc nacré, très peu vasculaire; on retrouve à la périphérie les traces des interventions du 6 juin et du 8 septembre, au niveau de lobes ayant une coloration rougeâtre, parfaitement cicatrisés d'ailleurs. Aucune lésion dans les viscères thoraciques et abdominaux.

L'examen histologique donne des résultats identiques à ceux qu'avait donnés l'examen de la tumeur primitive; la tumeur expérimentale présente, en effet, la structure d'un fibrome de la mamelle, avec prédominance considérable du tissu fibreux, dans lequel sont disséminés des acini glandulaires, presque entièrement détruits dans certains points, ayant conservé leur épithélium normal dans d'autres points, et ne présentant nulle part de prolifération épithéliale évidente.

Des ensemencements des produits de râclage recueillis au centre de la tumeur, sur bouillon, sur agar et sur gélatine, ont donné des cultures pures d'un coccus résistant au Gram; les cultures sur bouillon ont été inoculées à d'autres rats, sans résultat. Les différentes méthodes de coloration des coupes, pour la recherche des bactéries, appliquées à la recherche de ce coccus sur des coupes de la tumeur primitive et de la tumeur expérimentale, sont, d'ailleurs, restées infructueuses. Il faut noter, en outre, que les ensemencements n'ont pu être faits que dix heures après la mort de l'animal, et que l'expérience est, par cela même, entachée d'erreur.

Expérience LXXV.

Le 4 février 1892, inclusions au niveau de la deuxième mamelle thoracique droite d'un rat femelle, comme dans l'expérience précédente. On injecte, en outre, dans la région axillaire gauche et dans la région inguinale du côté droit, un demi-centimètre cube de bouillon stérile tenant en suspension des fragments de la tumeur qui a été le point de départ de cette série d'expériences. L'animal, qui avait eu la veille des convulsions cloniques, meurt dans la nuit.

Expérience LXXVI.

Le 4 février 1892, on inclut dans le péritoine d'un vieux rat des fragments provenant de la tumeur ayant servi aux expériences précédentes. Mort le 13 novembre 1892. Résultat négatif.

Expérience LXXVII.

Le 4 février 1892, inclusion intra-péritonéale comme dans l'expérience précédente. L'animal reçoit, en outre, dans la région axillaire du côté droit, et dans la région inguinale du côté gauche, un demi-centimètre cube de liquide tenant en suspension des fragments de la tumeur.

Expérience LXXVIII.

Le 6 juin 1892, chez un rat femelle en lactation, au niveau de la deuxième mamelle thoracique droite, de l'avant-dernière mamelle abdominale gauche, et de la dernière mamelle abdominale droite, on pratique des inclusions de fragments prélevés dans la tumeur expérimentale, obtenue chez le rat de l'expérience LXXIV, à la suite d'une transplantation des fragments d'une tumeur de même nature développée spontanément chez un autre rat.

Dans cette expérience, l'acide phénique a été employé pour les instruments, et l'animal a présenté des signes d'intoxication phéniquée tels que convulsions coniques et collapsus. Mort après 24 heures.

Expérience LXXIX.

Le 8 septembre 1892, chez un rat femelle en lactation, au niveau de l'avant-dernière mamelle abdominale du côté droit, et au niveau de la troisième mamelle thoracique du même côté, inclusion de fragments prélevés au même moment sur la tumeur expérimentale obtenue dans l'expérience LXXIV.

Après cinq mois et demi, on ne trouve rien d'appréciable au niveau des parties où les fragments ont été greffés.

Expérience LXXX.

Le 8 septembre 1892, chez un rat femelle, inclusion de fragments de la tumeur expérimentale de l'expérience LXXIV, aux mêmes points que pour l'expérience précédente. Morte le 28 janvier 1893. Résultat négatif.

Expérience LXXXI.

Le 8 septembre 1892, chez un rat femelle, mêmes inclusions que dans les deux expériences précédentes. Le 30 septembre on sent un noyau gros comme un petit pois, au niveau d'une des greffes ; ce noyau diminue progressivement de volume, et cinq mois et demi après la transplantation, il n'y a plus rien d'appréciable.

Expérience LXXXII.

Le 16 novembre 1892, un rat femelle reçoit au niveau de la première mamelle abdominale gauche des greffes provenant de la tumeur expérimentale obtenue chez le rat de l'expérience LXXIV, quelques heures après la mort de l'animal porteur de la tumeur. Suppuration et élimination des fragments greffés.

Expériences LXXXIII et LXXXIV.

Le 16 novembre, on transplante dans le tissu cellulaire sous-cutané de la région axillaire de deux rats mâles des fragments de la tumeur expérimentale développé chez le rat de l'expérience LXXIV, mort depuis quelques heures.

Trois mois après la transplantation, il n'y a rien d'appréciable.

Expérience de contrôle.

Le 15 juin 1891, on fait, chez un rat femelle, une incision en dehors de l'avant-dernière mamelle abdominale du côté droit, et par cette incision on introduit une curette, à l'aide de laquelle on traumatise fortement la mamelle et le tissu cellulaire en détruisant soigneusement toute communication entre les canaux galactophores et le mamelon. On note un peu d'empâtement de la région les jours suivants, puis cet empâtement diminue progressivement, et le 5 juillet, il n'y a plus rien d'appréciable.

TABLE DES MATIÈRES

Lille. — Typ. & Lith. Le Bigot frères, Rue Nationale, 68.



Binding paid for by me

Cl.

cue

